



UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA

TESIS DOCTORAL

**“ONDAS DE ALTA FRECUENCIA
ELECTROENCEFALOGRÁFICAS. REPERCUSIÓN EN
LOS MONITORES DE HIPNOSIS DURANTE EL ACTO
ANESTÉSICO, IMPLICACIONES CLÍNICAS”.**

JOSE LUIS GUERRERO ORRIACH

**DIRECTORES:
DR.FERNANDO GILSANZ RODRIGUEZ
DR.EMILIO MATUTE GARCÍA**

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA
JULIO 2014

Para Julia y Virginia, os quiero.

A Emilio Matute, el mejor anestesiólogo que he conocido, gracias por haber creído en mí y haberme ayudado desde que nos conocimos.

A Estibaliz Alsina, gran amiga, por estar siempre cuando la he necesitado y haberme enseñado a querer la Anestesiología.

A Fernando Gilsanz, por haberme ayudado a nivel científico y profesional desde que era residente.

A Brezo del Blanco, Ana Domínguez y resto de anestesiólogos que me ayudaron durante y después de la residencia.

A mi madre y mi padre, por enseñarme que la constancia y el esfuerzo es lo que nos hace crecer, os quiero.

A mi hermana y Pedro, gracias por ayudarme siempre.

A Manuel Galán, mi gran amigo y estímulo profesional continuo.

A todos mis compañeros del Hospital Virgen de la Victoria, por vuestra ayuda y amistad.

ÍNDICE

	PAGINAS
LISTADO DE TABLAS	4
LISTADO DE FIGURAS	6
LISTADO DE ABREVIATURAS	8
INTRODUCCIÓN	11
1.- MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANESTÉSICOS	
A NIVEL DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	13
1.1.- HIPNÓTICOS INHALATORIOS	20
1.1.1.- POTENCIA ANESTÉSICA	20
1.1.2.- FARMACOCINÉTICA DE LOS ANESTÉSICOS	
INHALATORIOS	22
1.1.3.- SEVOFLURANO	23
1.2.- ANESTESIA NEUROAXIAL	25
2.- MONITORIZACIÓN DE LA HIPNOSIS	27
2.1.- EEG	27
2.2.- MONITORES DE HIPNOSIS:	30
2.2.1.- BIS	30
2.2.2.- ENTROPÍA	32
2.3.- PUNTOS EN COMÚN Y DIFERENCIAS DE LA	
ENTROPÍA RESPECTO AL BIS	37
3. – NOCICEPCIÓN	39
3.1.- ELECTROMIOGRAMA FACIAL	39
3.2.- MONITORES DE NOCICEPCIÓN	40
HIPÓTESIS	43
OBJETIVOS	45
1.- MONITORIZACIÓN DE LA SEDACIÓN	
NEUROAXIAL A TRAVES DE LOS	
MONITORES DE HIPNOSIS	46
2.- MODIFICACION DE LA ENTROPÍA DE	
RESPUESTA DESPUES DEL ESTÍMULO	
NOCICEPTIVO	46
MATERIAL Y MÉTODOS	47
1.- MONITORIZACIÓN DE LA SEDACIÓN	
NEUROAXIAL A TRAVÉS DE LOS	

ÍNDICE

MONITORES DE HIPNOSIS	48
1.1.- SELECCIÓN DE PACIENTES	48
1.2.- PROTOCOLO DEL ESTUDIO	49
1.3.- MÉTODO ESTADÍSTICO	53
1.3.1.- ESTUDIO DESCRIPTIVO	53
1.3.2.- ESTUDIO UNIVARIANTE	53
2.- MODIFICACIÓN DE LA ENTROPÍA DE RESPUESTA TRAS UN ESTÍMULO NOCICEPTIVO	55
2.1.- SELECCIÓN DE PACIENTES	55
2.2.- PROTOCOLO DEL ESTUDIO	55
2.3.- MÉTODO ESTADÍSTICO	59
2.3.1.- ESTUDIO DESCRIPTIVO	59
2.3.2.- ESTUDIO UNIVARIANTE	59
RESULTADOS	61
1.- ESTUDIO SOBRE EL EFECTO DE LA ANESTESIA ESPINAL EN LOS MONITORES DE HIPNOSIS	62
1.1.- CARACTERÍSTICAS GENERALES DEMOGRÁFICAS Y DATOS ANESTÉSICO - QUIRÚRGICOS	62
1.2.- RESULTADOS HEMODINÁMICOS DURANTE EL INTROPERATORIO	64
1.3.- DETERMINACIÓN DE LOS VALORES OBTENIDOS CON LOS MONITORES DE HIPNOSIS Y EN LAS ESCALAS DE SEDACIÓN DURANTE LA INTERVENCIÓN	66
2.- ESTUDIO SOBRE LA MODIFICACIÓN EN LOS VALORES DE ENTROPÍA DE RESPUESTA ANTE ESTÍMULOS NOCICEPTIVOS	69
2.1.- CARACTERÍSTICAS GENERALES DEMOGRÁFICAS Y DATOS ANESTÉSICO-QURÚRGICOS	69
2.2.- RESULTADOS HEMODINÁMICOS DURANTE EL INTROPERATORIO	70
2.3.- VALORES DE LOS MONITORES DE HIPNOSIS DURANTE EL ESTUDIO	72
DISCUSIÓN	75
CONCLUSIONES	89

ÍNDICE

BIBLIOGRAFÍA	91
ANEXOS	116
ANEXO 1.-TABLA RECOGIDA DE DATOS DE LA MONITORIZACIÓN DE LA SEDACIÓN NEUROAXIAL A TRAVÉS DE LOS MONITORES DE HIPNOSIS	117
ANEXO 2.-TABLA DE RECOGIDA DE DATOS DE LA MODIFICACIÓN DE LA ENTROPÍA DE RESPUESTA DESPUÉS DEL ESTÍMULO NOCICEPTIVO DESPUÉS	118
ANEXO 3.-APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO Y DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL VIRGEN DE LA VICTORIA	119
RESUMEN	120

LISTADO DE TABLAS

LISTADO DE TABLAS

LISTADO DE TABLAS

	Páginas.
Tabla 1: <i>Valores de la CAM de los principales anestésicos inhalatorios.</i>	21
Tabla 2: <i>Características físico-químicas y coeficientes de partición de los principales anestésicos inhalatorios.</i>	23
Tabla 3: <i>Escala modificada de Bromage.</i>	50
Tabla 4: <i>Escala OAA/S (Observer's Assessment of Alertness/Sedation scale) modificada.</i>	51
Tabla 5: <i>Datos demográficos y de la técnica anestésico-quirúrgica realizada en los pacientes.</i>	63
Tabla 6: <i>Valores de los monitores de hipnosis y de la escala OAA/S a lo largo del estudio.</i>	68
Tabla 7: <i>Datos demográficos y de la técnica anestésico-quirúrgica realizada en los pacientes.</i>	69
Tabla 8: <i>Los valores de tensión arterial media no invasiva (TAM), de la frecuencia cardíaca (FC) y de los monitores de hipnosis antes y después de los estímulos tetánicos.</i>	74

LISTADO DE FIGURAS

LISTADO DE FIGURAS

LISTADO DE FIGURAS

	Páginas.
<i>Figura 1 :</i> <i>Efectos y lugares de acción de los anestésicos inhalatorios.</i>	15
<i>Figura 2:</i> <i>Transmisión nerviosa de la sensibilidad desde médula a corteza cerebral.</i>	16
<i>Figura 3:</i> <i>Diferencias en la conexiones talámico-corticales en los distintos estados de sedación.</i>	18
<i>Figura 4:</i> <i>Tipos y frecuencias de las ondas cerebrales.</i>	28
<i>Figuras 5 y 6:</i> <i>Monitores de hipnosis BIS y entropía.</i>	49
<i>Figura 7:</i> <i>Protocolo del estudio 1.</i>	52
<i>Figura 8:</i> <i>Protocolo del estudio 2.</i>	58
<i>Figura 9:</i> <i>Cifras de TAM a lo largo del primer estudio.</i>	64
<i>Figura 10:</i> <i>Cifras de FC a lo largo del primer estudio.</i>	65
<i>Figura 11:</i> <i>Valores de la ER,ES y BIS a lo largo del primer estudio.</i>	66
<i>Figura 12:</i> <i>Valores de la escala OAA/S a lo largo del primer estudio.</i>	67
<i>Figura 13:</i> <i>Cifras de TAM a lo largo del segundo estudio.</i>	70
<i>Figura 14:</i> <i>Cifras de FC a lo largo del segundo estudio.</i>	71
<i>Figura 15:</i> <i>Valores de la ER a la concentraciones espiradas de sevoflurano 3%-4%, pre y postétanos.</i>	72
<i>Figura 16:</i> <i>Valores de los monitores de hipnosis pre y postétanos, a la concentraciones espiradas de sevoflurano 3%-4%.</i>	73

LISTADO DE ABREVIATURAS

LISTADO DE ABREVIATURAS

LISTADO DE ABREVIATURAS

ACTH: hormona adrenocorticotropa

AMPA: α -amino-3-hidroxi-5metil-4-acido isoxazolepropionico ANI: índice de nocicepción analgésica

ASA: estado físico basal según la Sociedad Americana de Anestesiología

BIS: índice biespectral

CAM: concentración alveolar mínima

CVI: índice de variabilidad compuesto

DE₅₀: dosis efectiva al 50%

DE: desviación estandard

EEG: electroencefalograma

EMG: electromiograma

ER: entropía de respuesta

ES: entropía de estado

ETCO₂: carbónico al final de la espiración

FA: fracción alveolar

FC: frecuencia cardiaca

FDA: Food and Drug Administration

FI: fracción inspirada

FiO₂: fracción inspirada de oxígeno

GABA_A: acido-gamma-aminobutírico A

Hz: hertzios

ILK-1:interleuquina 1

ILK-6: interleuquina 6

Kv: kilovoltios

m: media

LISTADO DE ABREVIATURAS

mA: miliamperios

n: tamaño muestral

NMDA: N-metil-D-aspartato

OAAS: escala observacional de alerta y sedación

p25: percentil 25

p75: percentil 75

PSI: índice del estado del paciente

RIQ: rango intercuartílico

RMN: resonancia magnética

SatO₂: saturación arterial de oxígeno

SNC: sistema nervioso central

SSI/SPI: índice de estrés quirúrgico

TAM: tensión arterial media

TCI: infusión controlada por objetivo

TNF- α :factor de necrosis tumoral α

VFC: variabilidad de la frecuencia cardiaca

vol. %: volumen por ciento

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN:

El concepto actual de estado anestésico se basa en la definición de *Kissin* de 1993, el cual incluye amnesia, inconsciencia, analgesia, ansiolisis, supresión de las respuestas motoras, cardiovasculares y hormonales (1,2). En el contexto de la anestesia se ha definido la consciencia como un estado de conocimiento del mundo exterior(3). Cuando hablamos de profundidad anestésica, lo hemos de hacer en términos de cada una de esas acciones farmacológicas, con lo cual es imposible determinar la potencia de cada una de ellas con una única medida.

La inconsciencia o hipnosis sería por lo tanto la falta de consciencia, la supresión de la misma, o el estado de depresión neuronal requerido para impedir la contestación a órdenes verbales (3–5).

Los monitores de hipnosis utilizados en anestesiología han demostrado disminuir los despertares intraoperatorios, siendo el objeto de esta tesis evaluar su aplicación para la detección de otras situaciones intraoperatorias, frecuentes en la práctica clínica habitual del anestesiólogo (nocicepción intraoperatoria o la sedación inducida por la anestesia neuroaxial), basándose en la detección de ondas de alta frecuencia del electroencefalograma (EEG).

Nuestros trabajos se realizaron con la intención de valorar la capacidad de los dos principales monitores de hipnosis, índice bispectral (BIS) y entropía, en la detección de los cambios de este tipo de ondas.

1. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANESTÉSICOS A NIVEL DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Desde el enunciado de la teoría de Meyer-Overton, en la cual la membrana de la bicapa lipídica se proponía como lugar efector de la acción de los anestésicos generales, a nivel del sistema nervioso central (SNC) varios han sido los intentos para explicar el mecanismo de acción de los distintos anestésicos para producir hipnosis; esta teoría unitaria de la anestesia se mantuvo durante el siglo XIX(4).

Los últimos años del siglo XX, múltiples trabajos han avanzado en el conocimiento de los mecanismos macroscópicos por los que los fármacos hipnóticos producen sus efectos(5–7).

Actualmente la teoría unitaria de la anestesia, ha sido superada y rechazada. Los esteroisómeros del mismo fármaco anestésico puede tener distintas acciones y no todas pueden ser explicadas por la acción en la bicapa lipídica. Además, la ley de Meyer-Overton ignora el efecto “*cut-off*”, por el que la longitud de la cadena hidrocarbonada se correlaciona con la lipofilidad hasta que, al aumentar la longitud por encima de un límite, desaparecen las propiedades anestésicas.

La inhibición no competitiva de la enzima soluble luciferasa por los anestésicos inhalatorios, confirmó la interferencia directa de éstos en la función de proteínas no asociadas a lípidos (6,7). Las teorías sobre la unión específica a receptores de los fármacos inhalatorios han tomando fuerza con los años. *Franks* y *Lieb* realizaron varios trabajos de revisión, sobre la acción de los anestésicos inhalatorios a nivel proteico (6,8).

En la actualidad se ha demostrado que los componentes del estado anestésico se producen a través de la acción de los fármacos en distintos sitios anatómicos del SNC (Figura 1). Asimismo, un fármaco puede originar los distintos componentes de la anestesia a través de su acción en distintas dianas moleculares, que en el caso de los inhalatorios, probablemente son los canales iónicos.

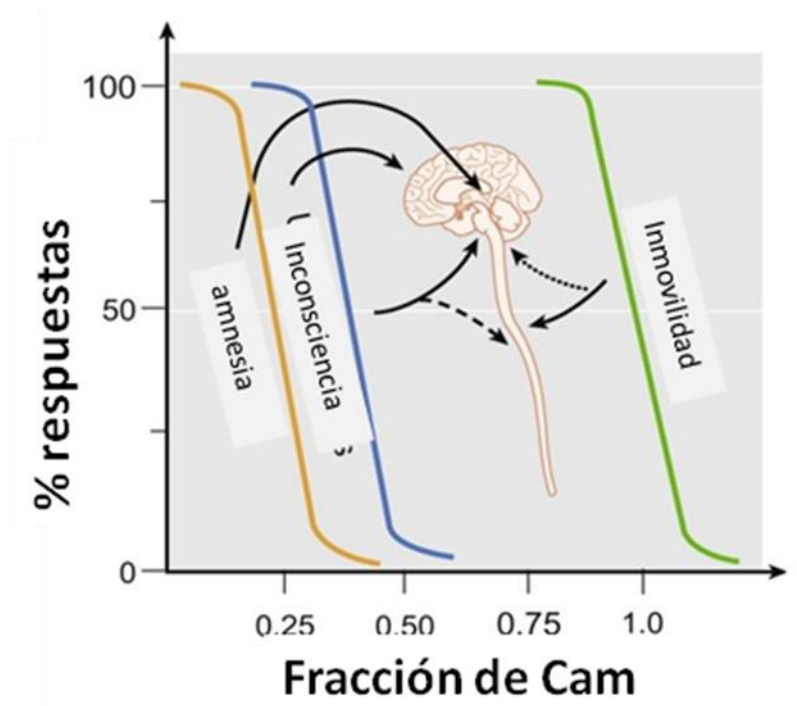
INTRODUCCIÓN

Los canales iónicos son proteínas que regulan el flujo de iones a través de la membrana citoplasmática. Estos canales iónicos sensibles a anestésicos inhalatorios, a dosis clínicas, incluyen a la superfamilia de receptores de neurotransmisores con bucle de cisteína (canales nicotínicos de acetilcolina, de serotonina tipo 3, de ácido-gamma-aminobutírico A (GABA_A), canales de glicina), y a la familia de receptores de glutamato, que se activan por el N-metil-D-aspartato (NMDA) o por el α -amino-3-hidroxi-5metil-4-ácido isoxazolepropionico (AMPA). También actúan en los canales iónicos dependientes de voltaje de potasio, sodio y calcio, aunque habitualmente a dosis superiores a las usadas clínicamente. La teoría más aceptada es que los anestésicos aumentan la actividad de los canales post-sinápticos inhibitorios (GABA_A y glicina) e inhiben la actividad excitatoria sináptica (nicotínicos, serotonina y receptores de glutamato)(1,5,9). Esta situación es diferente en los anestésicos intravenosos que presentan una farmacología de unión a receptor más convencional.

La amnesia y la inconsciencia se producen por un efecto cerebral, pero la inmovilidad en respuesta a un estímulo nociceptivo está facilitada por la acción de los anestésicos inhalatorios sobre la médula espinal.

INTRODUCCIÓN

Figura 1. Efectos y lugares de acción de los anestésicos inhalatorios.



Otros estudios realizados por *Rampil et al*, *Antognini et al* y *Matute et al*, entre otros, han evaluado los efectos de los anestésicos generales a distintos niveles; evidenciando que la pérdida de consciencia o hipnosis tiene un mecanismo supraespinal fundamentalmente(10–12).

Una de la líneas actuales de investigación, sobre las cuales se ha avanzado de manera notable durante los últimos años, es el conocimiento de los cambios macroscópicos (áreas cerebrales) por el cual los anestésicos generales producen hipnosis(13).

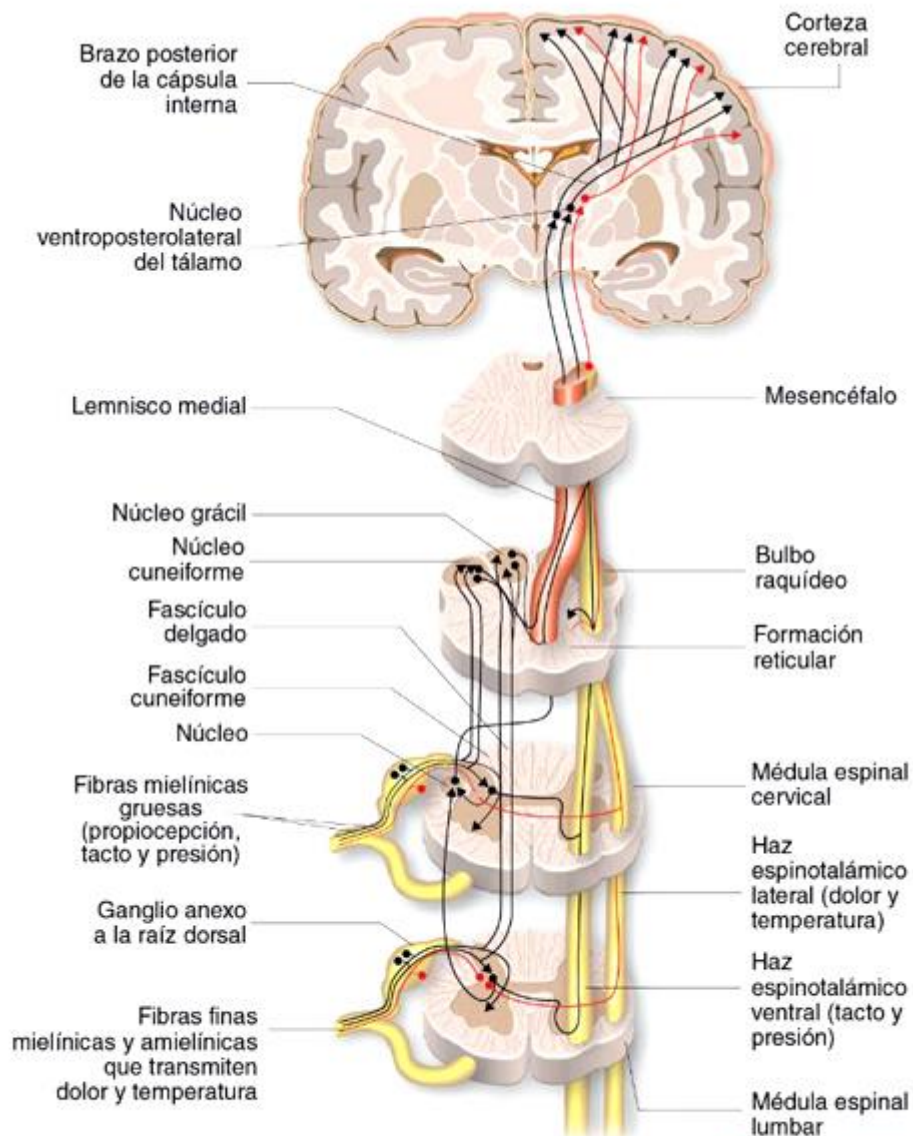
Los últimos trabajos publicados de *Sung-Phil et al* y *Bonhome et al* (14,15) han concedido un papel determinante al tálamo. Esta estructura parece que es un área clave para conocer los efectos producidos por la hiperpolarización neuronal con la administración de los fármacos anestésicos.

Sus acciones se desarrollarían principalmente en las neuronas talámicas y en sus conexiones talamocorticales (Figura 2), siendo según estos autores las causantes de la

INTRODUCCIÓN

inconsciencia inducida por los anestésicos generales, como ya apuntaban los trabajos de Alkire y Ward (16,17).

Figura 2. Transmisión nerviosa de la sensibilidad desde médula a corteza cerebral.



Descripción de los distintos haces nerviosos de transmisión de los distintos componentes de sensibilidad, desde los nervios periféricos hasta su conexión con los haces ascendentes a nivel medular, y su posterior llegada a los núcleos talámicos con sus conexiones tálamo-corticales.

INTRODUCCIÓN

Varios estudios han demostrado que parte de los efectos anestésicos durante la hipnosis consistirían en la interrupción de la llegada y salida de “información” (haces nerviosos) en el tálamo y cortex (18–20).

Los efectos anestésicos, en la función y eficacia de las conexiones neuronales entre el tálamo y las estructuras corticales, se han evidenciado a través de distintas técnicas (21–24). *Liu et al* recientemente ha publicado un artículo acerca de los sitios de acción de los hipnóticos a nivel del SNC con resonancia magnética (RMN)(25). Se divide la consciencia en procesos de conocimientos e integración, que a nivel cortical y tálamo-cortical se desarrollan en sitios específicos y no específicos, sería distinto el lugar de acción del fármaco según el grado de hipnosis en el que se encuentre el paciente, y predominaría el área tálamo-cortical tanto a nivel específico, como no específico. En el trabajo de *Liu et al*, ocho pacientes sanos fueron sometidos a una anestesia general, utilizando la relación de flujo de sangre oxigenada detectada a través de la RMN, como indicativo de funcionalidad neuronal. Se comprobó, como disminuía la transmisión tálamo cortical a medida que se profundiza en un mayor grado anestésico (Figura 3).

INTRODUCCIÓN

Figura 3. Diferencias en las conexiones tálamo-corticales en los distintos estados de sedación.

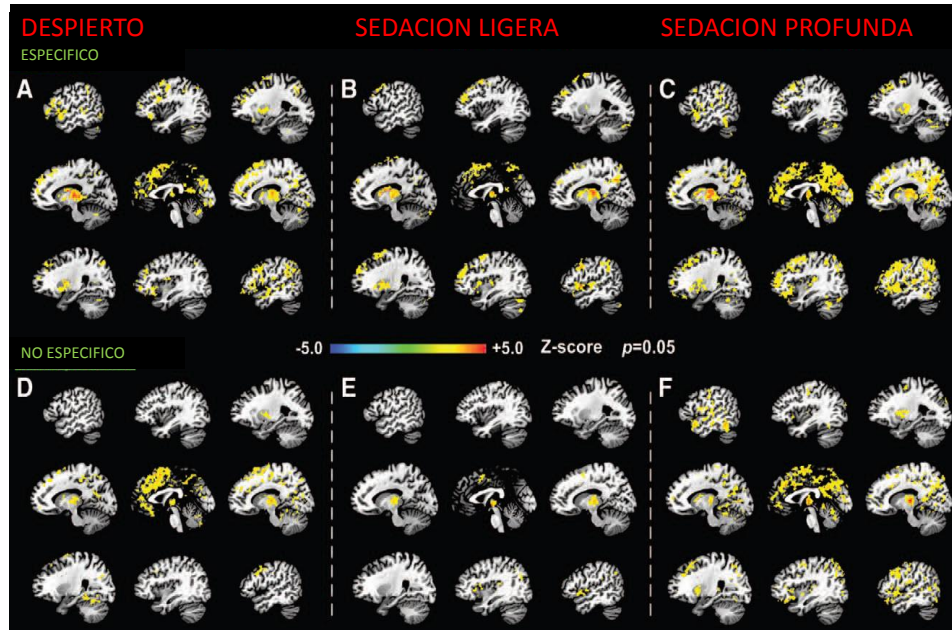


Imagen adaptada de Liu et al en la que se muestra la modificación diferencial de la conectividad funcional tálamo-cortical específica y no específica, a través de los estados de conciencia medida por RMN (25). Los tres paneles superiores (A, B, y C), y los tres paneles inferiores (D, E, y F) muestran, respectivamente, las conexiones talámicas específicas y no específicas, derivadas de las pruebas en los estados de vigilia, sedación ligera y profunda. Se muestra las diferentes distribuciones de la conectividad tálamo-cortical específica e inespecífica al inicio del estudio y la mayor reducción en la conectividad inespecífica o específica en la sedación profunda.

INTRODUCCIÓN

La conclusión del trabajo de *Liu et al* se refleja en las imágenes de RMN previas, en las que se ve los cambios producidos en la transmisión talámica de información. Se preserva de mayor manera las zonas no específicas (relacionadas con la transmisión de la sensibilidad) que las específicas (relacionadas con el habla o la memoria auditiva), aunque disminuye en ambas, siendo por lo tanto la interrupción en la transmisión tálamo-cortical uno de los principales componentes de la hipnosis.

En el trabajo de *Vijayan et al* se explica cómo se produce el proceso de cambio de ondas del EEG y de su distribución cortical en los distintos territorios cerebrales durante la anestesia general en humanos, hasta llegar al ritmo α del EEG (frecuencia de ondas entre 8-13 hertzios (Hz)) (26). Estas ondas se trasladan desde las regiones occipitales hasta las frontales, emergiendo un ritmo α frontal con un desplazamiento espacial de la actividad electroencefalográfica denominado anteriorización cerebral. *Vijayan et al* presenta un modelo tálamo-cortical que sugiere asimismo mecanismos de anteriorización subyacente.

En el modelo de captura de la dinámica neural de anteriorización se reflejan dos acciones claves: la desaparición de los ritmos alfa en la zona occipital a raíz de la despolarización de las proyecciones posteriores desde los núcleos talámicos y, por el contrario, la hiperpolarización de los núcleos frontotalámicos, produciendo la anteriorización. Por lo tanto se demuestra que el tálamo cumple además una función principal en la sincronización y enlentecimiento del EEG, siendo esto la base de la hipnosis durante el acto anestésico.

La evolución hacia la sincronización a nivel cortical de manera progresiva durante la evolución de los distintos estados de disminución del nivel de conciencia, ha sido objeto de estudio por parte de *Duan Li et al* (27). Este autor describió como el mecanismo

INTRODUCCIÓN

fundamental en la producción de los efectos de los distintos anestésicos es la sincronización a base de ondas α y β .

1.1. HIPNÓTICOS INHALATORIOS

1.1.1. POTENCIA ANESTÉSICA

La introducción del concepto de concentración alveolar mínima (CAM) como medida estándar y universal de la potencia de los anestésicos inhalatorios ha sido importante en la clínica e investigación en anestesia. La CAM se define como “la concentración alveolar mínima de anestésico inhalatorio en ausencia de otros fármacos a una atmósfera de presión que produce inmovilidad en el 50% de los pacientes ante un estímulo quirúrgico” (28,29).

Este concepto es análogo a la concentración efectiva 50 (DE₅₀) de los anestésicos intravenosos. En clínica esta concentración se expresara como volumen por ciento (vol. %) del fármaco inhalatorio utilizado. *Jon* y *Eger* describieron posteriormente la CAM 95 de los anestésicos inhalados, calculada a través de las curvas respuesta, que aproximadamente corresponde a 1,3 CAM(30).

Los diferentes efectos anestésicos conseguidos a distintas concentraciones alveolares de los fármacos han desarrollado nuevos conceptos anestésicos que se expresan como múltiplos de la CAM. (Tabla 1).

INTRODUCCIÓN

Tabla 1. Valores de la CAM de los principales anestésicos inhalatorios

	N₂O (Vol%)	HALOTANO (Vol%)	ISOFLURANO (Vol%)	SEVOFLURANO (Vol%)	DESFLURANO (Vol%)
CAM	104	0,78	1,14	2,05	6
CAM awake	64	0,41	0,49	0,62	2,42
CAM 95		0,90	1,63		
CAM IOT		1,46		3,35	
CAM BAR		1,45	1,48	2,52	7,8

Valores de la CAM determinados con oxígeno excepto la CAM BAR. CAM: concentración alveolar mínima; CAM awake: CAM despertar; CAM IOT: CAM intubación; CAM BAR: CAM respuesta adrenérgica.

La CAM despertar o CAM *awake* es la concentración alveolar que impide la respuesta a órdenes verbales en el 50% de los pacientes. Equivale a 0,3-0,4 CAM y abole la conciencia y la memoria (31,32). La CAM *BAR* es la concentración que impide la respuesta simpático-adrenérgica al estímulo de la incisión quirúrgica y corresponde 1,45-1,6 CAM (33). La adición de opioides produce una reducción de la CAM con un patrón independientemente del tipo de opioide utilizado. Este patrón general muestra una disminución de la CAM desde concentraciones muy bajas de opiáceos. Sin embargo en esta sinergia aparece el efecto techo.

INTRODUCCIÓN

Es importante tener en cuenta que alcanzar uno de los distintos objetivos dentro del concepto de anestesia no asegura que el resto de ellos estén conseguidos. *Hug et al* demostró que la anestesia basada en el tratamiento de la nocicepción con la administración de opiáceos hacía que algunos pacientes estuvieran completamente despiertos sin tener ningún tipo de alteración hemodinámica ni cambios en la actividad simpática(34). *Stanski et al* afirma que la profundidad anestésica es un término clínico que une los efectos de diversos fármacos en distintas situaciones (35).

1.1.2. FARMACOCINÉTICA DE LOS ANESTÉSICOS INHALATORIOS

Las presiones parciales alveolares gobiernan las presiones parciales de los anestésicos inhalatorios en todos los tejidos corporales; todas las presiones tienden a aproximarse y llegan a igualarse a la presión parcial alveolar.

Hay dos factores que determinan la rapidez para que la concentración alveolar de un anestésico (FA) alcance la concentración inspirada (FI): la concentración inspirada por sí misma y la ventilación alveolar. Un flujo de gas fresco elevado permite un control preciso y rápido de la presión parcial inspirada del anestésico. La concentración alveolar del anestésico a su vez viene determinada por la captación del anestésico. La captación depende de la solubilidad del anestésico inhalatorio sangre/gas, del gasto cardiaco y de la diferencia de la presión parcial alveolo-venosa.

A mayor coeficiente de partición sangre/gas más soluble es el fármaco y más lento el aumento de la presión parcial en el sitio del efecto, el SNC.

Cuanto mayor es el flujo sanguíneo pulmonar más anestésico se capta y disminuye la proporción FA/FI, y se enlentece la inducción anestésica.

INTRODUCCIÓN

Tabla 2: Características físico-químicas y coeficientes de partición de los principales anestésicos inhalatorios.

	Presión vapor (mm Hg a 20°C)	Coeficiente de partición sangre/gas	Coeficiente de partición músculo/sangre	Coeficiente de partición grasa/sangre	Metabolismo %
Halotano	243	2,3	2,9	51	20
Isoflurano	250	1,4	2,6	45	0,2
Enflurano	175	1,8	1,4	36	2,4
Sevoflurano	160	0,65	1,7	48	3
Desflurano	664	0,45	1,3	27	0,02
N₂O	gas	0,47	1,1	2,3	0,004
Xenón	gas	0,12	-	-	0

La posterior eliminación de los anestésicos inhalatorios se realiza de manera inversa a la captación y puede verse influenciada por la metabolización, sobre todo en el caso halotano o metoxiflurano que presentan un metabolismo elevado. Este factor no va a influenciar la inducción o educación de la anestesia si se usa desflurano, isoflurano o sevoflurano (36,37). (Tabla)

1.1.3. SEVOFLURANO

El sevoflurano (fluoruro-metil-isopropil-éter $[\text{CH}(\text{CHF}_3)_2\text{-OCH}_2\text{F}]$) es un anestésico general inhalatorio. No tiene un olor desagradable ni es irritante permitiendo su uso para inducción inhalatoria. Presenta una presión de vapor saturada a 20°C de 157 mmHg y un punto de ebullición a 760 mm Hg de 58,6 °C, por lo que es un líquido a temperatura y presión ambiente. Su coeficiente de partición sangre-gas es bajo, 0,68. Esta baja solubilidad determina una rápida inducción anestésica, cambios rápidos en la

INTRODUCCIÓN

profundidad anestésica tras modificaciones de la concentración administrada y un rápido despertar.

El principal producto de degradación, en contacto con la cal sodada, es el fluorometil-2,2-difluoro-1-(trifluorometil)vinil éter (compuesto A) que se ha investigado durante muchos años por sus posibles efectos nefrotóxicos, sin evidencias del mismo. Presenta la menor producción de monóxido de carbono, de todos los anestésicos inhalatorios utilizados, por lo que es el anestésico inhalatorio con menor impacto medio-ambiental. El metabolismo del Sevoflurano es alrededor de un 3% y no provoca retrasos en el despertar tras su administración en tiempos prolongados (36,38).

La CAM de sevoflurano en adultos es de 2,93 vol. % a los 18 años y disminuye hasta 1,3 vol. % a los 87 años de edad. En niños la CAM es mayor (3,3 vol. % en neonatos, 2,5 vol. % en menores de 1 año y 2 vol. % de 1 a 9 años). La CAM despertar es de 0,34 vol.% (39,40).

1.2. ANESTESIA NEUROAXIAL

El bloqueo neuroaxial se utiliza con frecuencia para bloquear la transmisión de los estímulos nociceptivos durante un procedimiento quirúrgico. Se ha utilizado asociado a la sedación, o a una anestesia general, para proporcionar analgesia durante el perioperatorio. Los anestésicos generales pueden producir inmovilidad (en respuesta a la estimulación nociceptiva) a través de su acción en la médula espinal (10,41). No obstante otros componentes importantes de la anestesia (amnesia, pérdida del conocimiento), se cree que son el resultado de la acción del anestésico a nivel supraespinal.

La anestesia espinal sin embargo también ha demostrado a través de los trabajos de *Antognini et al* o *Ben David et al* (12,42) que disminuye los requerimientos hipnóticos / sedantes durante una anestesia general. Esta acción se relacionaría con la disminución de la transmisión de los estímulos aferentes desde las raíces nerviosas medulares, que induce una disminución de la actividad cerebral (35-36) produciendo un enlentecimiento de la frecuencia de las ondas del EEG y una sincronización de las mismas(42,43).

El mecanismo fisiológico subyacente, es un bloqueo de los haces espinales ascendentes somatosensoriales que transmiten a la zona reticular a través de proyecciones tálamo-corticales, disminuyendo el nivel de excitación del cerebro. Este cambio en la excitabilidad cortical puede reducir los requerimientos de anestésicos para impedir la memoria y la consciencia.

La vía por la cual se produce un estado de sedación asociado a la anestesia neuroaxial fue estudiado por *Antognini et al* (12,44). En el primero de sus trabajos utilizó un modelo animal, en el cual procedió a separar la circulación cerebral de la espinal. Posteriormente, aplicó anestésico inhalatorio en zonas del SNC, y a nivel espinal. Se demostró que una disminución de las concentraciones a nivel espinal del anestésico inhalatorio y la realización de un estímulo nociceptivo posterior provocaba una descarga

INTRODUCCIÓN

neuronal a nivel talámico y en sus conexiones tálamo corticales, y evidenció la interrupción de la conducción de los estímulos a nivel espinal cuando se aplicó el anestésico general a nivel medular (12).

Mas tarde desarrolló un experimento en el que la anestesia espinal con lidocaína produjo un cambio a nivel del EEG, consistente en una pérdida de la desincronización, disminuyendo la actividad cortical del EEG (45). Trabajos posteriores como el de *Gentilli et al* confirmaron su teoría. En este se observa como disminuía la excitación cerebral secundaria a la menor transmisión de las aferencias ascendentes, al realizar una anestesia neuroaxial (46).

En 1994 *Tverskoy et al* (47) publicó que los requerimientos de fármacos sedantes, tiopental y midazolam en pacientes a los que se les realizaba una anestesia espinal disminuían de manera significativa, en comparación con aquellos a los que no se les realizó una técnica neuroaxial. Investigaciones posteriores confirmaron estos hallazgos en pacientes sometidos a una anestesia general en los que se utilizó como hipnótico midazolam, isoflurano o sevoflurano (43,48,49).

2. MONITORIZACIÓN DE LA HIPNOSIS

2.1. EEG:

El EEG es útil para medir el estado de sedación y profundidad anestésica, y gracias a él se han desarrollado los distintos monitores de hipnosis (50).

El EEG fue descrito en 1875 por *Richard Caton*, físico de Liverpool, quien observó oscilaciones eléctricas en la superficie cortical cerebral de distintos animales(51). En 1929 *Hans Berger*, psiquiatra, estudió las ondas emitidas por el cerebro (52) y recogió una serie informes que comúnmente son reconocidos como la primera descripción sistemática del EEG humano (53).

A los diez años *Gibbs* observó relación entre las variaciones del EEG y la administración de fármacos anestésicos(54).

Los siguientes cincuenta años trajeron adelantos importantes en los distintos componentes usados para la lectura del EEG, pero ha sido en los últimos 20 años cuando se ha producido el avance más importante en la comprensión de la electrofisiología cerebral así como en el conocimiento de la génesis de las ondas del EEG (Figura 4). El EEG intraoperatorio se ha usado, entre otras cosas, para: detección de isquemia e hipoxia durante la cirugía de carótida, la monitorización del efecto de los distintos fármacos anestésicos y su repercusión en la disminución de la necesidades metabólicas neuronales (tiopental) y la evolución de la supresión de la actividad neuronal del SNC al aumentar la profundidad anestésica o el estado de sedación.

Actualmente los distintos métodos de monitorización cerebral intraoperatoria se basan en el concepto de EEG cuantitativo (55–59). El EEG cuantitativo reúne una muestra de ondas cerebrales libre de artefactos, a través de algoritmos validados para la corrección y eliminación de las señales contaminadas, que no proceden de la actividad eléctrica cerebral, y se aplican diversos análisis informáticos para describir el EEG en cada zona de

INTRODUCCIÓN

la superficie craneal. Las múltiples medidas pueden ser calculadas usando el análisis espectral, incluyendo el total y la cantidad de cada una de las bandas o anchos de frecuencia del EEG en las distintas zonas del cerebro (potencia absoluta o *absolute power*), el porcentaje de cada una de las bandas dentro de estas frecuencias (potencia relativa o *relative power*), y la relación existente entre regiones del mismo hemisferio o entre ambos hemisferios en total y dentro de cada una de las bandas (coherencia y simetría entre regiones).

Figura 4. Tipos y frecuencias de las ondas cerebrales.



Se muestran cada una de las frecuencias, y el registro electroencefalográfico habitual de cada una de las ondas que configuran los distintos rangos de frecuencia del EEG. El EEG se divide convencionalmente en varias bandas de frecuencia que comprenden desde los 0 Hz hasta los 50 Hz.

ráfico, llamados neurométricos ya que se refieren al uso de algoritmos matemáticos a través de una escala probabilística partiendo de medidas individuales y llegando mediante diversas ecuaciones a valoraciones globales del mismo.

Estos conjuntos de electroencefalogramas cuantitativos han sido descritos mediante ecuaciones algebraicas en las cuales la variable más importante es la edad del sujeto, que se multiplica por distintos coeficientes para cada región cortical. Estas ecuaciones de

INTRODUCCIÓN

regresión a través de la edad proveen de los principales valores y desviación estándar de las distribuciones de múltiples variables extraídas a través de cada uno de los electrodos del EEG. La fiabilidad con la que se predice el EEG (cuantitativo), a través de estas ecuaciones ha sido investigada y confirmada en pacientes sanos, siendo independiente de la raza o etnia (60). Los EEG cuantitativos han demostrado buena sensibilidad a la valoración en un mismo individuo en distintos momentos (reproductibilidad), así como en un amplio abanico de distintas patologías y alteraciones neurológicas de diferente naturaleza (61,62). Por su capacidad para medir de manera fiel los cambios de estado en el SNC se ofrece como un método ideal para examinar los efectos en el cerebro de fármacos que alteren la conciencia, como son los distintos fármacos hipnóticos.

Después de la obtención de las distintas variables a través de los distintos registros, estos son sometidos a una transformación matemática logrando una distribución normal de los mismos (60,63).

Las interacciones neurofisiológicas que regulan la actividad cerebral son mediadas por múltiples neurotransmisores. Las funciones cerebrales dependen principalmente de la disponibilidad de estas sustancias y de los procesos que controlan su síntesis y metabolismo. Las distintas estrategias de monitorización, que se basan en el EEG cuantitativo, tratan de detectar los cambios tras la administración de fármacos hipnóticos en la regulación homeostática del SNC a través de su acción en distintos lugares del mismo.

El interés creciente en los últimos años ha posibilitado la aparición de distintos monitores de hipnosis, que ayudan al anestesiólogo a valorar la respuesta del paciente a los distintos fármacos anestésicos y a una correcta dosificación de los mismos. Varios indicadores han sido propuestos para ello, incluyendo los que se basan en las distintas variables hemodinámicas, electroencefalográficas, potenciales auditivos evocados, EMG,

INTRODUCCIÓN

contractilidad esofágica, reflejo pupilar y modificaciones en la conductividad de la piel, así como la concentración anestésica(64).

El uso del EEG para la medición de los distintos efectos sobre el SNC está en aumento. Dado que el EEG basal humano se define por un patrón caótico de ondas donde la regularidad varía con los diferentes niveles de conciencia, los distintos métodos de monitorización tienen en común que reflejan las variaciones de este patrón (1,65–67).

La pérdida de consciencia o hipnosis durante la anestesia tiene muchos componentes: percepción, atención, memoria, orientación, emoción, instinto y pensamiento (68). Los principales problemas a los que se enfrenta el EEG como medida de hipnosis son la subjetividad en la interpretación del mismo y la variabilidad que puede existir entre pacientes.

Varios monitores han sido diseñados con la intención de extraer y procesar el EEG. El resultado es un valor numérico que oscila entre el 0 y el 100, donde el 0 es un estado de hipnosis profunda o supresión electroencefalográfica total y el 100 el despertar o actividad electroencefalográfica normal (69). Algunos monitores utilizan otras escalas como por ejemplo la entropía de estado (ES), de 0 a 91. El uso de estos monitores ha demostrado disminuir las dosis de hipnóticos durante la anestesia y permiten una recuperación más precoz de los pacientes (70–72). Numerosos estudios apoyan la creencia de que el procesamiento digital del EEG y de los potenciales evocados están bien correlacionados con cambios en la consciencia aunque estén basados en técnicas de procesamiento distintas (73).

2.2 MONITORES DE HIPNOSIS:

2.2.1. ÍNDICE BIESPECTRAL (BIS):

El BIS es un parámetro numérico del EEG procesado que utiliza una suma de técnicas avanzadas de procesamiento de la señal del EEG (Análisis Biespectral, Análisis

INTRODUCCIÓN

Espectral de Potencia y Análisis de Dominio Tiempo), a diferencia de los parámetros del EEG únicamente procesado mediante el Análisis Espectral de Potencia. El análisis compuesto del BIS optimiza la correlación entre el EEG y los efectos clínicos de la anestesia, y en 1996, la *U.S. Food and Drug Administration (FDA)* validó el BIS como una ayuda en la monitorización del efecto hipnótico de los anestésicos.

La tecnología del BIS tiene 3 elementos fundamentales para monitorizar el estado cerebral durante la anestesia: el análisis biespectral, el algoritmo del BIS, y el índice biespectral (74).

El análisis biespectral es un sofisticado procesamiento de la señal del EEG que evalúa la relación entre los componentes de las señales y la sincronización de la captura de señales.

El algoritmo del BIS, realizado de forma empírica y derivado estadísticamente, es el elemento que integra y combina los diferentes análisis de la señal del EEG para una interpretación correlacionada con la clínica. Durante el desarrollo del BIS, se creó y analizó una base de datos del EEG de más de 5000 sujetos a quienes se administró uno o varios de los fármacos anestésicos comúnmente utilizados en clínica, y se evaluaron con distintas escalas de sedación. Los parámetros del EEG identificados en el análisis de la base de datos que caracterizaban todo el espectro de cambios en el EEG inducido por los anestésicos eran: el grado de activación β o de alta frecuencia (14-30 Hz), la cuantificación de la sincronización de baja frecuencia, la presencia de periodos de casi supresión del EEG, y la presencia de supresiones completas (isoelectricas) en el EEG. Posteriormente, mediante modelos estadísticos de multivariantes, se derivó la combinación óptima de estos parámetros del EEG para correlacionarlos con las diferentes escalas de sedación. De este proceso iterativo, el algoritmo del BIS desarrolló un parámetro procesado del EEG validado con el efecto anestésico, el BIS (74,75).

INTRODUCCIÓN

El BIS es un número entre 0 y 100 que se correlaciona con los diferentes estados hipnóticos durante la administración de un fármaco anestésico. El valor del BIS próximo a 100 significa un estado de vigilia; un BIS por debajo de 60 representa un estado anestésico, en el que es extremadamente poco probable la existencia de memoria explícita; un BIS por debajo de 40 indica un gran efecto anestésico en el EEG, y un BIS próximo a 0 indica la cercanía al efecto máximo posible que es el EEG isoelectrico. Por lo tanto existe una correlación estrecha entre la hipnosis o sedación y los valores del BIS, de manera que a mayor valor de BIS más cercano estará el despertar. La actualización de su valor se produce entre 15 y 30 segundos, según el modelo del monitor. El BIS ha sido utilizado también como parte del sistema de circuito cerrado o *closed-loop*, siendo el determinante de la administración de mayor o menor dosis de un hipnótico intravenoso, como es el propofol, según los valores alcanzados (76). Recientemente un mecanismo parecido para hipnóticos inhalatorios, sevoflurano y desflurano, ha sido descrito en condiciones *in vitro*, necesitando una menor cantidad de fármaco hipnótico y llegando al despertar de manera más rápida (77).

2.2.2. ENTROPÍA

Definición de Entropía:

En física clásica se define la entropía como: Magnitud resultante del cociente entre el calor absorbido por un cuerpo y la temperatura a que lo absorbe; utilizado principalmente en termodinámica. A causa de que la entropía varía con los cambios de estado (por ejemplo, de sólido a líquido) y tiende a incrementarse con el tiempo, se ha considerado que podría ser la medida del "desorden" de un sistema.

INTRODUCCIÓN

Concepto de entropía aproximada:

La entropía se relaciona con la predictibilidad y la aleatorización. Valores elevados de entropía a menudo se asocian con mayor aleatorización y desorden. El interés en la entropía ha crecido desde que se mostró como un parámetro capaz de caracterizar los comportamientos caóticos (78,79).

La entropía aproximada no se describió para examinar un modelo determinado sino para aplicarlo de manera amplia a múltiples conceptos, siendo una fórmula estadísticamente válida para el análisis de datos, diferenciándolos según su regularidad y prediciendo valores sucesivos de la misma serie (80). La entropía aproximada tiene tres ventajas principales en comparación con otros algoritmos entrópicos de uso estadístico(81,82):

1. La entropía aproximada no se ve apenas afectada por el “ruido” o artefactos gracias a una serie de filtros o nivel de filtrado “r”, que sería el grado de similitud entre distintos valores, protegiéndola de artefactos que falsearían los resultados aumentándolos o disminuyéndolos.

2. La entropía aproximada da una información significativa con un número razonable de datos.

3. La entropía aproximada es finita para los procesos fisiológicos.

La entropía aproximada ha sido utilizada en endocrinología para caracterizar la normalidad o anormalidad de las concentraciones hormonales, así como para el análisis del electrocardiograma determinando la variabilidad en el ritmo cardiaco en diversas circunstancias como postinfarto o postcirugía cardiaca (83–86). La cuantificación de la regularidad en el EEG a través de los cálculos de la entropía se realiza desde hace más de 10 años (78).

INTRODUCCIÓN

Pincus y Goldberger enunciaron una interpretación fisiológica de lo que podría indicar un cambio en la entropía aproximada. Una disminución de la misma significaría que los datos son muy uniformes, por lo que podría ser una manera útil de valorar el efecto de los distintos fármacos hipnóticos sobre el EEG (87).

Entropía espectral:

La entropía de Shannon o teoría matemática de la comunicación es la medida de la dispersión, variación o diversidad de los datos en una serie. Si los datos son muy uniformes la entropía es baja, y al revés. La entropía intenta predecir los distintos valores que irá tomando el EEG basándose en los ya observados, pero su gran impedimento para generalizarse es la variabilidad interindividual. Por esta razón, y para salvar esta limitación, se desarrolló la entropía espectral, que se obtiene aplicando a la entropía de Shannon la transformación rápida de Fourier (68,88,89).

Entropía de estado y de respuesta:

Una ventaja de la entropía espectral es la posibilidad de separar los diferentes rangos de frecuencia del EEG en baja frecuencia y alta frecuencia. Esto hace que sea posible que las frecuencias mayores sean analizadas de una manera más rápida y que al dividir las frecuencias podamos saber si la aportación principal a los valores de estas variables viene dado por el EEG o el EMG. Recientemente, ha llegado a comercializarse el *modulo M-Entropy, EntropyTM Module; Datex-Ohmeda, Helsinki, Finlandia*. En este monitor existen dos indicadores:

1. **Entropía de estado (ES):** recoge desde los 0.8 Hz. hasta los 32 Hz. de frecuencia (son las bajas frecuencias, que incluye la parte dominante del EEG) su tiempo de actualización es entre 15 y 60 segundos.

INTRODUCCIÓN

2. **Entropía de respuesta (ER):** recoge desde 0.8 Hz. hasta 47 Hz. de frecuencia, su tiempo de actualización es de 1,92 segundos.

La aparición de señal en el EMG a menudo indica que el paciente está respondiendo a estímulos externos, como pueden ser dolor secundario al proceso quirúrgico (90). Los valores de la ES van desde 0 hasta 91, y los de la ER van desde 0 hasta 100 (91).

ENTROPÍA DE ESTADO Y DE RESPUESTA; TRABAJOS DE VALIDACIÓN CLÍNICA.

Se ha investigado las diferencias entre los distintos monitores de hipnosis comercializados respecto al monitor de entropía en cuanto a la capacidad para detectar de manera acertada el *Burst suppression* o supresión de ondas. El *Burst suppression* representa un patrón de EEG, frecuentemente visto en cerebros sanos en los cuales se administran elevadas dosis de hipnóticos, y se caracteriza por episodios de silencio eléctrico alternando con altas frecuencias y amplitudes (90). *Brühn et al* observó como la entropía aproximada se correlacionaba de manera adecuada con el burst supresión producido por el isoflurano en pacientes sanos, a diferencia de lo que pasaba con otros monitores de hipnosis que malinterpretaban el significado de este fenómeno neuronal (74). *Detsch et al* por su parte describe como en un 40% de los pacientes en los cuales se utiliza isoflurano, se produce un aumento paradójico de la escala BIS, al pasar de concentraciones al final de la espiración de 0,8 vol.% a 1,6 vol. %(92). Este fenómeno ocurría principalmente en los pacientes de mayor edad, y se pensó que se producía un estado de pre- burst, o estallidos en la actividad eléctrica neuronal previas en el EEG, y asimismo que se relacionaba con la actividad neuromuscular frontal (77). Sólo valores de BIS por debajo de 30 estarían relacionados de manera lineal con el cociente del Burst supresión.

INTRODUCCIÓN

Brühn et al estudió en pacientes sanos (con clasificación del estado físico según la Sociedad Americana de Anestesia (ASA) I-II), como se comportaban los distintos monitores de profundidad anestésica utilizando desflurano. En el estudio se mantenía la CAM constante y subían las concentraciones inspiratorias del anestésico cuando el anestesiólogo consideraba que los niveles de hipnosis eran insuficientes (66). Se encontró una relación entre las concentraciones de desflurano y los valores de la entropía aproximada. El BIS conseguía el mismo grado de significación estadística que la entropía aproximada.

Schmidt et al, en su estudio, combina la infusión de remifentanilo y propofol y observa que el BIS no se comporta como un monitor útil como indicador de la respuesta al dolor; aunque ambos son capaces de medir de manera similar los distintos estados de sedación e hipnosis superando a las variables hemodinámicas (frecuencia cardiaca y tensión arterial) (91).

Vakkuri et al demostró que tanto BIS como ES y ER distinguían de manera excelente entre consciencia e inconsciencia durante la administración de propofol, sevoflurano y tiopental. Durante la recuperación de la conciencia después de un bolo de tiopental o de propofol ER y ES alcanzaron los valores basales más rápidamente que el BIS. La ER indica recuperación de la anestesia 11 segundos antes que la ES y 12,6 segundos más rápido que el BIS (93). La entropía espectral es un método más rápido que el BIS para detectar cambios en la hipnosis durante la inducción y la recuperación de la anestesia (94).

Ellerkman et al no encontró diferencias significativas entre las concentraciones en el compartimento efecto del sevoflurano y los valores de la ES y de respuesta, demostrando que los valores de la entropía y del BIS tienen una relación cercana en el rango de valores que comprende 30-70 y que la ER tiene la capacidad de detectar el

INTRODUCCIÓN

despertar a través del EMG, respondiendo más rápido a los cambios del EMG y del EEG gracias al tiempo tan corto que necesita para actualizarse (1,92 segundos) (70).

Los valores del BIS en anestесias realizadas con midazolam y fentanilo no tenían correlación con el nivel de hipnosis del paciente. Sin embargo la entropía parece tener una mayor validez al compararla con el grado de hipnosis de estos (95).

2.3. PUNTOS EN COMÚN Y DIFERENCIAS DE LA ENTROPÍA RESPECTO AL BIS

Sleigh y *Donovan* realizaron un estudio utilizando como hipnótico el propofol, concluyendo que el BIS era el que tenía mejor poder predictivo, por delante de la entropía aproximada, en la detección de despertares durante la inducción (96). También llegaron a la conclusión de que la utilización de varios monitores a la hora de valorar la hipnosis de un paciente no proporcionaba ninguna ventaja (97).

La búsqueda continua de un monitor de anestesia que pueda ser utilizado para definir el nivel de hipnosis en el que nos encontramos independientemente del fármaco usado no está solucionada, Como ejemplo tenemos el protóxido y la ketamina, entre otros.

El contenido del EEG cambia durante la utilización de protóxido, principalmente en las frecuencias más bajas y altas. El BIS y la entropía no muestran cambios durante su administración. En el primero de los estudios realizados con concentraciones end-tidal del 50 vol. % se justificó que el BIS no variaba porque probablemente no se producía hipnosis, permaneciendo los pacientes despiertos y respondiendo a órdenes (97). Posteriormente se realizó con concentraciones al final de la espiración del 70 vol.% observándose la pérdida de conciencia sin cambios en el BIS. Por último la entropía tampoco se asoció a cambios en sus valores, llegando a las mismas concentraciones de protóxido que en el trabajo de *Barr et al* (97) y observándose que combinando un fármaco hipnótico como el propofol

INTRODUCCIÓN

con el protóxido puede suceder que vaya en aumento el grado real de hipnosis del paciente y sin embargo los valores de entropía no disminuyan (98).

La ketamina produce un aumento principalmente de las ondas β en el EEG, no en las δ que son las que se usan principalmente para la entropía espectral. La ketamina administrada con sevoflurano puede dar como resultado un aumento en BIS, ES y ER, de manera paradójica. Lo que lo que se está produciendo es un aumento de la profundidad anestésica (99,100).

Varios estudios comparan la capacidad de los monitores de anestesia, principalmente BIS y entropía, para predecir el estado de hipnosis del paciente tras la administración de un hipnótico intravenoso o inhalatorio. Dos trabajos valoran como se comportan estos monitores (BIS y entropía) durante la administración de propofol y remifentanilo en modelos de infusión continua o TCI (*target controlled infusión, infusión controlada por diana*). En ambos se aplica a los pacientes a un estímulo doloroso. En el primero de ellos se llega a la conclusión de que ambas medidas se ven influenciadas por la infusión de remifentanilo, disminuyendo la capacidad del BIS para detectar la pérdida de conciencia ante un estímulo doloroso (un estímulo tetánico de 100Hz y 50 mA durante 2 segundos) siendo el componente de hipnosis de la anestesia detectado mejor por el BIS aunque la pérdida de respuesta a órdenes verbales fue correctamente observada por ambos (68,91).

NOCICEPCIÓN

Roizen en 1981 observó que durante la anestesia general no se prevenía el estímulo simpático desencadenado por la incisión quirúrgica aunque existiese inmovilidad (33).

El estímulo quirúrgico ocasiona un daño tisular y esto una señal nociceptiva. Los tejidos lesionados liberan electrolitos y mediadores químicos (potasio, bradiquinina, prostaglandinas, sustancia P e histamina) cuya acción sinérgica desencadena la respuesta inflamatoria. En esta respuesta juegan un papel crucial las citoquinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α , la interleuquina 1 y la interleuquina 6 (TNF- α , IL-1 y la IL-6). La señal nociceptiva se transmite al SNC por aferencias somato-sensoriales y simpáticas, activando al hipotálamo que estimula a su vez a la hipófisis. Esta glándula activa la secreción de adrenalina y cortisol por las glándulas adrenales, así como la secreción de glucagón por el páncreas. Al mismo tiempo que se activa el sistema simpático se produce una supresión aguda de la actividad parasimpática (101,102).

Las respuestas al estrés se desarrollan para disminuir la agresión tisular, facilitar su reparación y asegurar la supervivencia del individuo. Sin embargo un exceso de esta respuesta puede producir un aumento de las distintas morbilidades perioperatorias e incluso un aumento de la incidencia de disfunción multiorgánica y fallecimiento.

3.1 ELECTROMIOGRAMA FACIAL:

El electromiograma (EMG) ha sido reconocido como un monitor precoz para detectar una disminución en la profundidad de la hipnosis y nocicepción. La utilidad del EMG ha sido evaluada en múltiples trabajos de investigación (90,103–105), los cuales abordan su capacidad para predecir cuándo se va a mover el paciente a medida que se disminuyen las concentraciones de anestésicos en un momento determinado de la cirugía. En estos estudios algunos de los pacientes mostraban un aumento en la frecuencia del EMG antes

INTRODUCCIÓN

del movimiento, aunque en la mayoría de los casos no era un buen predictor del mismo (103).

Teóricamente el nivel de frecuencia del EMG puede tener utilidad en la dosificación de analgésicos. La expresión facial de dolor es universal e independiente del tipo de estímulo doloroso. Pequeños cambios en la frecuencia del EMG pueden reflejar un nivel de analgesia inadecuado, y esto puede ser más sensible y/o específico que la monitorización habitual en la sala de quirófano. De todas maneras hay poca información sobre la dosificación intraoperatoria de opioides guiados por el EMG.

Donald et al presentó un caso de difícil dosificación de opioides en un paciente en tratamiento crónico con morfínicos, donde se guió la administración de fentanilo por el EMG frontal del BIS (106). La analgesia del paciente al despertar fue satisfactoria (2 sobre 10), y tanto la extubación como el postoperatorio estuvieron exentos de complicaciones. *Shander et al* relacionó la variabilidad del EMG intraoperatorio con los niveles de analgesia postoperatoria(107) .

3.2 MONITORES DE NOCICEPCIÓN:

Recientemente se han desarrollado distintos monitores con la intención de medir la nocicepción intraoperatoria. Entre ellos destaca por el uso de la electromiografía el *Composite Variability Index* (CVI), donde se combinan los valores de la variabilidad del BIS y EMG con el BIS a través de un algoritmo que ha mostrado su utilidad en la monitorización del equilibrio nocicepción/antinocicepción (107). El *índice de stress quirúrgico* (SSI/SPI) representa una medida del equilibrio nociceptivo-anti-nociceptivo. *Huiku* desarrolló originalmente el SPI durante anestесias generales realizadas con propofol-remifentanilo (108). La supresión de la amplitud de onda de fotoplethysmografía refleja la respuesta simpática y se correlacionó con la intensidad del estímulo quirúrgico y

INTRODUCCIÓN

con la concentración de remifentanilo en el compartimento efecto. Además de la pletismografía, la variabilidad en el intervalo de latido cardiaco también mostró una buena correlación con la concentración de remifentanilo en el mismo.

El SPI se calcula utilizando ambos parámetros. Se muestra como un valor numérico entre 0 y 100, y ha sido estudiado para la detección de la estimulación nociceptiva, tal como la incisión en la piel, durante el acto anestésico (108–115). Las variaciones del monitor dependían del nivel de analgesia, en términos de concentración del opioide en el compartimento efecto (112,113). Los fármacos opioides, y los hipnóticos pueden alterar el equilibrio nocicepción-antinocicepción. El SPI mostró una correlación moderada con los niveles de hormona de estrés intraoperatorio (ACTH) (114).

El *índice de nocicepción analgesia (ANI)* representa una variable derivada a partir del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), que se define como pequeñas oscilaciones entre latido y latido del electrocardiograma regular. Luginbühl ha descrito el efecto de diferentes estados hipnóticos y analgésicos en la VFC (116).

El equilibrio nocicepción-antinocicepción se monitoriza a través de la VFC, siendo mayor sus oscilaciones cuando mayor es este desequilibrio (117,118). Con el fin de hacer que sea más fácil su interpretación se desarrolló un índice numérico, que varía entre 100 y 0 dependiendo del predominio parasimpático, representando el 100 una alta modulación parasimpático o bajo nivel de estrés y el 0 una modulación parasimpática muy baja o alto nivel de estrés. Recientemente, *Jeanne* ha descrito que los valores ANI están influenciados por diferentes estímulos quirúrgicos durante la anestesia, tales como incisión de la piel o creación del neumoperitoneo (119).

La ANI ha sido evaluada con éxito en anestесias basadas en el uso de propofol y remifentanilo (120). Fue desarrollada como una medida no invasiva para la medición de la nocicepción, aunque no se puede utilizar durante los trastornos del ritmo cardiaco y puede

INTRODUCCIÓN

ser influenciada por los cambios de tono autonómico no inducidos por el dolor. Todos estos monitores se encuentran actualmente en proceso de validación y comercialización.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

La valoración de una variable de monitorización electroencefalográfica, que engloba tanto el EMG frontal como el EEG, a través del análisis de las ondas de alta frecuencia que combinan ambos registros, denominada ER, puede ser determinante en la evaluación de distintas situaciones anestésicas.

La nocicepción durante los procedimientos anestésicos es una variable importante, y podría ser detectada principalmente por el ascenso en los valores de la ER gracias al registro de las ondas de alta frecuencia, a diferencia del BIS y la ES donde los valores del EEG y EMG de alta frecuencia son eliminados. Su correcta evaluación, y en consecuencia la toma de decisiones ligada a los mismos, son fundamentales en cualquier acto anestésico.

Por otro lado las anestесias espinales producen una interrupción en la conducción de las vías ascendentes medulares e inducen un estado de sedación, con lo que disminuyen las ondas de alta frecuencia del EEG y del EMG y se produce un descenso en los valores de la ER, a diferencia de la ES y BIS.

La hipótesis de esta tesis doctoral es la monitorización de la ER. A diferencia del BIS y la ES evalúa diferencias en el patrón de ondas de alta frecuencia del EEG, lo que permite monitorizar la nocicepción intraoperatoria y otros estados habituales en la práctica clínica, como la sedación inducida por la anestesia espinal.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

1. MONITORIZACIÓN DE LA SEDACIÓN NEUROAXIAL A TRAVÉS DE LOS MONITORES DE HIPNOSIS

Nuestro objetivo principal fue valorar la correlación existente entre la variación del estado de consciencia tras realizar una anestesia espinal, y los cambios producidos en los valores del BIS, la ES y ER.

Como objetivo secundario, se estudió cuál de estos monitores era más sensible para monitorizar el estado de sedación producido tras una anestesia neuroaxial.

2. MODIFICACIÓN DE LA ENTROPÍA DE RESPUESTA DESPUÉS DEL ESTÍMULO NOCICEPTIVO

Nuestro segundo estudio tuvo como objetivo principal comparar el comportamiento de la ER, ES y BIS ante estímulo nociceptivo en pacientes sometidos a anestesia general inhalatoria.

MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

1. MONITORIZACIÓN DE LA SEDACIÓN NEUROAXIAL A TRAVÉS DE LOS MONITORES DE HIPNOSIS

Se realizó un estudio prospectivo observacional que recibió la aceptación del Comité de Ética del Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Anexo 3). Se reclutaron 40 pacientes a los cuales se informó sobre la naturaleza del estudio, dando su consentimiento por escrito.

1.1. SELECCIÓN DE PACIENTES

Los criterios de inclusión fueron:

1. Edad mayor de 60 años.
2. Nivel de clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) I, II o III.
3. Pacientes propuestos para cirugía de cadera o cirugía de rodilla.

Los criterios de exclusión del estudio fueron los siguientes:

1. Antecedentes de cualquier enfermedad del SNC o cerebrovascular discapacitante.
2. Trastornos de la coagulación.
3. Pacientes que habían recibido medicamentos con acción sobre el sistema nervioso central.
4. Pacientes con una historia de abuso y/o consumo habitual de drogas o alcohol.
5. Alergia a los anestésicos locales.

1.2. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

A su llegada a quirófano, previo a la anestesia neuroaxial, se canalizó una vía intravenosa periférica y se inició una infusión de solución hidroelectrolítica (Ringer lactado) a un ritmo de 15 ml/kg. No se utilizó premedicación en ningún paciente.

Se realizó una monitorización intraoperatoria estándar: pulsioximetría, registro electrocardiográfico y determinación de presión arterial no invasiva cada 5 minutos (AS/3, Datex-Ohmeda Division, Instrumentarium Corp.).

La hipnosis se registró continuamente mediante el módulo BIS (Aspect Medical Systems, Newton, MA, EE.UU.) y el módulo Datex-Ohmeda S / 5 Entropy (División de Datex-Ohmeda, Instrumentarium Corp., Helsinki, Finlandia). Antes de la colocación de los electrodos se preparó la piel de la frente con isopropanol al 70%. Se utilizó simultáneamente el sensor de BIS (Aspect Medical Systems) y el sensor de Entropía (Datex-Ohmeda División, Instrumentarium Corp.), posicionados según las recomendaciones de los fabricantes y ambos colocados en el mismo lado (izquierdo). Antes de iniciar el registro del BIS se verificó que la impedancia del electrodo estaba por debajo de 5 kilovoltios (kV). La velocidad de muestreo del BIS fue 256 Hz con una tasa de atenuación de 15 segundos. En el módulo de entropía la frecuencia de muestreo fue de 400 Hz y se utilizó con ventanas de tiempo que iban de 60 a 15 segundos y 15,36 a 1,92 segundos, para ES y ER respectivamente. (Figura 5 y 6)

Figuras 5 y 6. Monitores de hipnosis BIS y entropía.



La anestesia espinal se realizó con el paciente en decúbito lateral con una aguja de punta de lápiz tipo Whitacre de calibre 25 G (B-Braun) en la región lumbar (L2-L3 o L3-4). Tras comprobar la salida de líquido cefalorraquídeo se administraron 12.5 mg de bupivacaína 0,5% hiperbárica a nivel intradural. Posteriormente se colocó al paciente en posición supino.

Mediante la valoración de la escala modificada de Bromage (Tabla 3) se evaluó el bloqueo motor producido por la anestesia neuroaxial y se comprobó el nivel sensitivo con el estímulo térmico (cambios frío-calor). El registro de la progresión del bloqueo se realizó cada 5 minutos durante los primeros 30 y posteriormente cada 10 minutos, hasta que desapareció el bloqueo espinal.

Tabla 3. Escala modificada de Bromage.

0	<i>SIN BLOQUEO MOTOR</i>
1	<i>PUEDE DOBLAR LA RODILLA, MOVER EL PIE, PERO NO PUEDE LEVANTAR LA PIERNA</i>
2	<i>PUEDE MOVER SOLAMENTE EL PIE</i>
3	<i>NO PUEDE MOVER EL PIE O LA RODILLA</i>

La frecuencia cardíaca (FC), los valores de tensión arterial media (TAM) y la saturación de oxígeno (SatO₂) se registraron en cada uno de los momentos de evaluación del bloqueo espinal. También se registraron los valores de sedación del paciente a través de la escala Observer's Assessment of Alertness/Sedation scale (OAAS) cada cinco minutos (Tabla 4).

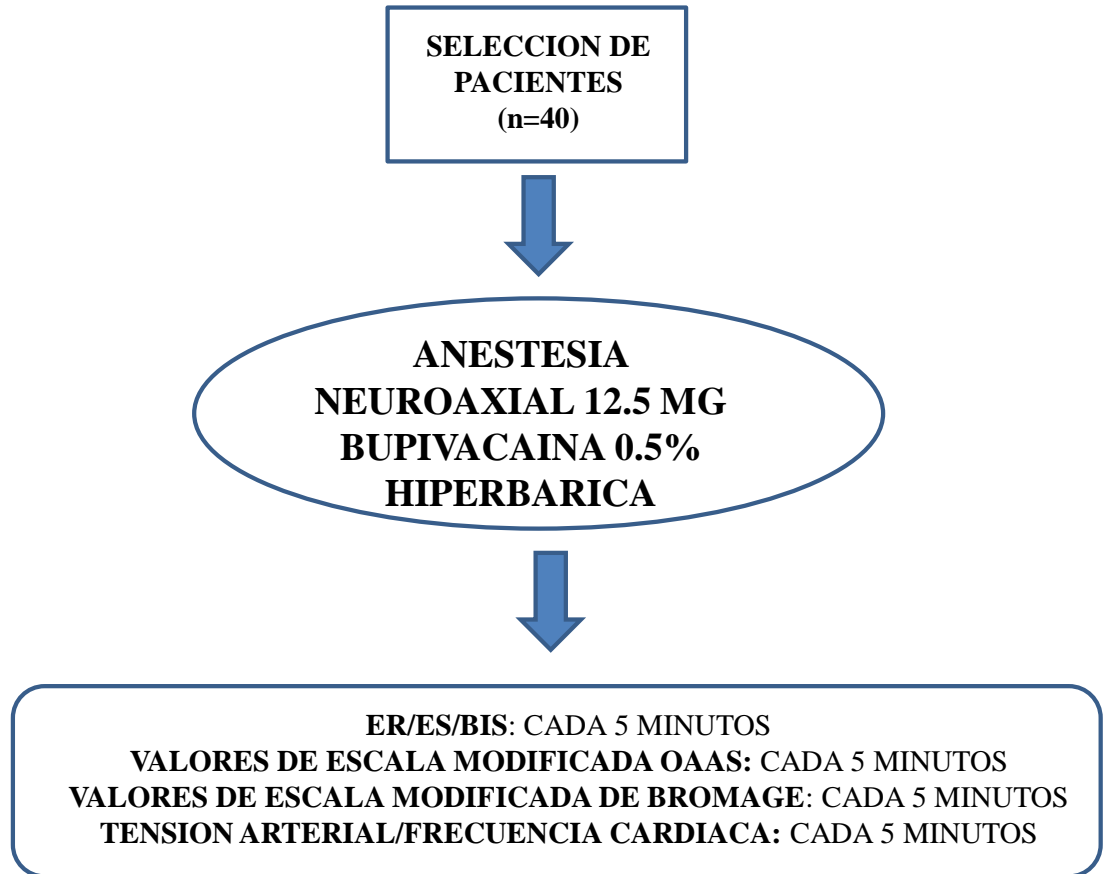
Tabla 4. Escala OAAS (*Observer's Assessment of Alertness/Sedation scale*) modificada.

SCORE	RESPUESTA
5	Despierto
4	Letárgico responde a su nombre con tono normal
3	Responde solo después de llamada con tono elevado y/o repetidamente
2	Responde después de sacudirlo o estimularlo
1	No responde al pellizcar el trapecio
0	No responde a estímulo intenso

Los valores de BIS, ER, y ES se registraron de manera continua, se anotaron los valores cada 5 min.

Se realizó un análisis estadístico para evaluar si las distintas variables del EEG registradas, así como, las variables hemodinámicas, cambiaban después de la anestesia neuroaxial (Figura 7).

Figura 7. Protocolo del estudio 1.



ES: entropía de estado; ER: entropía de respuesta; BIS: índice biespectral; OAAS: Observer's Assessment of Alertness/Sedation scale.

1.3. MÉTODO ESTADÍSTICO

El número de pacientes necesarios se calculó con el programa informático Graphpad StatMate 2.0 (Graph Software-Pad, San Diego, CA, EE.UU.). El estudio se diseñó para tener una potencia estadística del 80% y un error alfa = 0.05, necesitando un tamaño muestral mínimo de 40 pacientes para encontrar una diferencia significativa entre los valores de BIS, ER y ES basales y los posteriores a la anestesia neuroaxial.

Los datos se procesaron informáticamente mediante una base de datos en formato Microsoft Excel, que más tarde fue importada para su tratamiento estadístico en el programa Graph-Pad 5.0 (Graph-Pad, San Diego, CA, EE.UU.).

1.3.1. Estudio descriptivo:

Para la descripción de variables cuantitativas continuas se utilizó la media (m), junto con la desviación estándar (DE), o mediana (rango intercuartílico [RIQ], p25-p75). Las variables cualitativas se describieron mediante el número de casos (n) y el porcentaje (%).

Los valores de los distintos parámetros hemodinámicos y de los monitores de hipnosis se muestran en diagramas de cajas (*boxplot*), donde se representa la mediana, percentil 25, (p25) percentil 75, (p75), datos extremos y datos atípicos.

1.3.2. Estudio univariante:

Para el análisis estadístico se realizó de manera inicial la prueba de *Shapiro-Wilk* para saber si las variables se distribuían de una manera normal.

Las comparaciones entre variables cuantitativas continuas se obtuvo mediante *t-student*, o *ANOVA*, o pruebas no paramétricas, *Kruskal-Wallis* o *U de Mann-Whitney*, según correspondía.

Las diferencias de los valores de los monitores de hipnosis en todos los pacientes respecto al tiempo se analizaron con el *ANOVA* de una vía y el test *a posteriori* de *Bonferroni* para explorar todas las posibles diferencias.

Las diferencias entre el BIS, ER y ES previos a la anestesia neuroaxial y posterior a la realización de la misma se analizaron por medio del *test de ANOVA* de medidas repetidas y el test *a posteriori* de *Bonferroni* para explorar todas las posibles diferencias.

El análisis entre variables cualitativas se realizó mediante la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher cuando fue necesario (si $N < 20$ o si algún valor en la tabla de valores esperados era menor de 5). Cuando se utilizó la χ^2 se aplicó en todos los casos la corrección de Yates.

La correlación entre OAA S y, SE, RE y BIS se hizo con el modelo independiente Pk (predicción de probabilidad).

2. MODIFICACIÓN DE LA ENTROPÍA DE RESPUESTA TRAS UN ESTÍMULO NOCICEPTIVO

2.1. SELECCIÓN DE PACIENTES

Para la evaluación de la entropía tras un estímulo nociceptivo se diseñó un estudio descriptivo y prospectivo, que recibió la aceptación del Comité de Ética del Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Anexo 3). Se incluyeron 20 pacientes que iban a ser intervenidos de cirugía otorrinolaringológica de bajo riesgo, a los cuales se informó acerca de la naturaleza del estudio y firmaron el consentimiento informado por escrito.

Los criterios de inclusión fueron:

1. Edad de 18 a 65 años.
2. Nivel de clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) I o II.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Pacientes con historia de enfermedad del SNC o cerebrovascular discapacitante.
2. Pacientes que habían recibido fármacos con acción a nivel del sistema nervioso central.
3. Historia de abuso de alcohol.
4. Pacientes con un peso menor del 70% o mayor al 130% de su peso ideal.

2.2. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

La recogida de datos del estudio se realizó previamente al inicio de la cirugía. No se utilizó premedicación sedante en ningún paciente, y después de su llegada a quirófano se canalizó una vía venosa periférica y se inició una infusión de ringer lactado a un ritmo de 500 ml / hora. Se utilizó monitorización estándar: pulsioximetría, electrocardiograma y los registros de presión arterial no invasiva cada 5 minutos (AS/3; Datex-Ohmeda Division, Instrumentarium Corp.).

El EEG se registró de igual manera que en el estudio previo.

Se realizó una inducción inhalatoria con sevoflurano al 8 vol. %, con un flujo de gas fresco de 6 L/min. y una fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) del 50% (mezcla oxígeno/aire) con la técnica de volumen corriente, indicando al paciente que realizara sus respiraciones normalmente mientras se le ajustaba la mascarilla facial a la cara. Tras la pérdida de reflejo palpebral el vaporizador se ajustó para mantener la concentración espirada de sevoflurano en el 3 vol. % durante 15 minutos. Posteriormente, se ajustó el vaporizador a 4 vol. %, y se repitió el procedimiento. Si la respiración espontánea del paciente disminuía se apoyaba con ventilación manual a través de la mascarilla facial, ajustando el volumen minuto del paciente a un valor de dióxido de carbono espirado (ETCO_2) alrededor de 35 mmHg.

Se midió la respuesta al estímulo nociceptivo cuando se alcanzó la condición de estado estacionario o equilibrio entre fase alveolar y compartimento efecto a concentraciones espiradas de sevoflurano del 3 vol. % y del 4 vol. %. El estímulo nociceptivo se realizó con una estimulación tetánica (50 miliamperios (mA) a 100 Hz) durante 5 segundos aplicada a nivel del antebrazo izquierda (Datex-Ohmeda S / 5 Anesthesia Monitor, GE Healthcare Finland Oy, Helsinki, Finlandia).

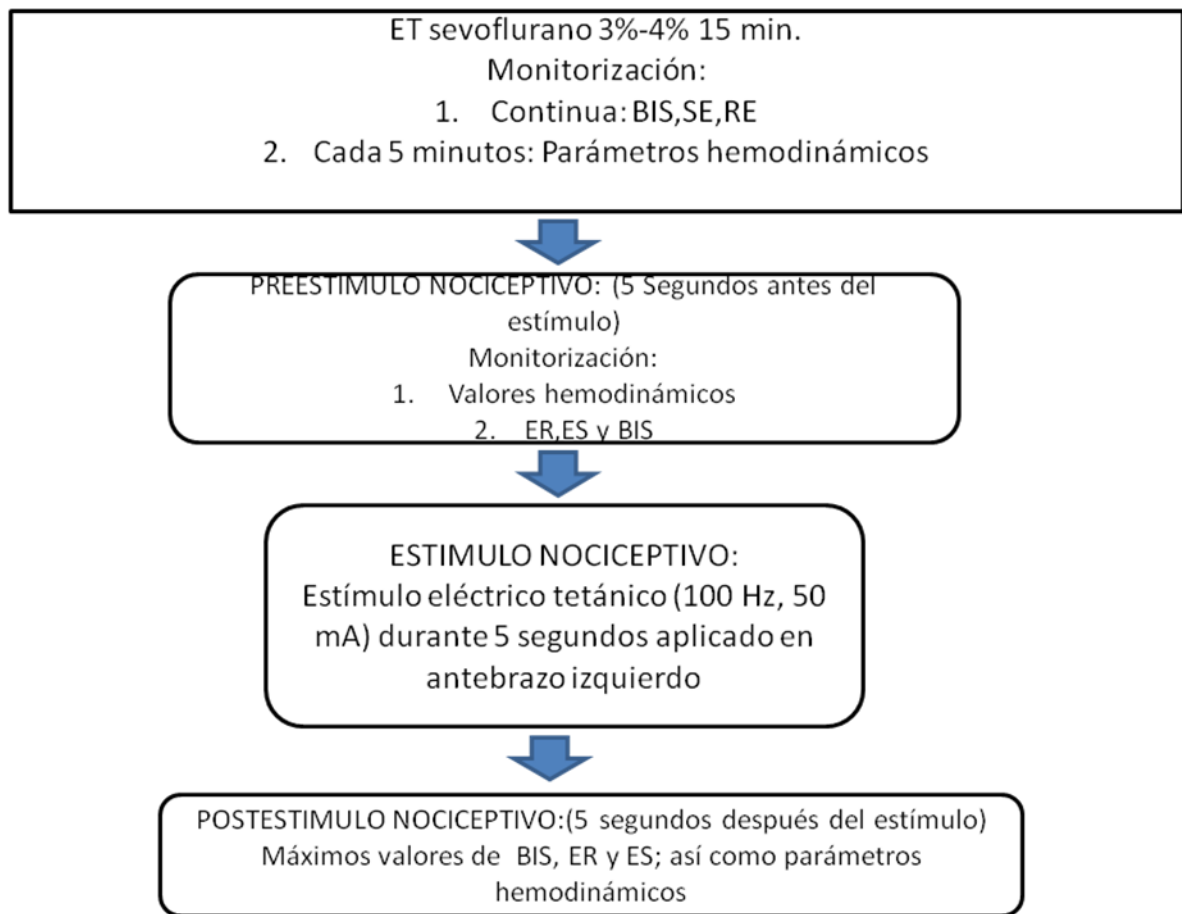
Los datos de hipnosis se registraron en intervalos de 5 minutos. Cuando se aplicó el estímulo tetánico se recogieron los valores de los distintos parámetros 5 segundos antes de la estimulación y posteriormente, así como los valores máximos de BIS, ER y ES antes y después del estímulo tetánico (Figura 8).

Tras la finalización del estudio todos los pacientes fueron intubados con opioides y relajantes neuromusculares intravenosos para la realización del procedimiento quirúrgico programado.

La FC, TAM y SatO_2 , fueron recogidas en cada momento en el que se realizó la

medición del resto de parámetros electroencefalograficos en cada uno de los pacientes (AS / 3; División de Datex-Ohmeda, Instrumentarium Corp.). La monitorización de las concentraciones inspiratoria y espiratoria de sevoflurano y carbónico, se registraron con un analizador de infrarrojos espectrofotométrico (División de Datex-Ohmeda, Instrumentarium Corp.).

Figura 8. Protocolo del estudio 2.



ES: entropía de estado; ER: entropía de respuesta; BIS: índice biespectral.

2.3. MÉTODO ESTADÍSTICO

El número de pacientes se calculó con el programa Graphpad StatMate 2.0 (Graph Software-Pad, San Diego, CA, EE.UU.). El estudio fue diseñado para tener una potencia estadística del 80% y un error alfa = 0.05. El tamaño de la muestra calculada fue de 16 pacientes con el fin de detectar una diferencia estadísticamente significativa entre las ER-ES, y de 18 pacientes para diferencias entre los valores pre y post-tetánico en los valores de la ER. Se calculó una pérdida del 10% de los pacientes, por lo que la muestra final fue de 20 pacientes.

2.3.1. Estudio descriptivo:

Para la descripción de variables cuantitativas continuas se utilizó la media (m), junto con la desviación estándar (DE) o mediana (rango intercuartílico [RIQ], p25-p75). Las variables cualitativas se describieron mediante el número de casos (n) y el porcentaje (%).

Los valores de los distintos parámetros hemodinámicos y de los monitores de hipnosis se muestran en diagramas de cajas (*boxplot*), donde se representa la mediana, percentil 25 (p25), percentil 75 (p75), datos extremos y datos atípicos.

2.3.2. Estudio univariante:

Para el análisis estadístico se realizó de manera inicial la prueba de *Shapiro-Wilk* para saber si las variables se distribuían de una manera normal.

Las comparaciones entre variables cuantitativas continuas se obtuvo mediante *t-student*, *ANOVA*, pruebas no paramétricas, *Kruskal-Wallis* o *U de Mann-Whitney* según correspondía.

Las diferencias de los valores de los monitores de hipnosis en todos los pacientes respecto al tiempo se analizaron con el *ANOVA* de una vía y el test *a posteriori* de *Bonferroni* para explorar todas las posibles diferencias.

Las diferencias entre BIS, ER y ES previos a la anestesia neuroaxial y los posteriores a la realización de la misma se analizaron por medio del *test de ANOVA* de medidas repetidas y el test *a posteriori* de *Bonferroni*.

El análisis entre variables cualitativas se efectuó mediante la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher cuando fue necesario, esto es cuando $N < 20$ o algún valor en la tabla de valores esperados era menor de 5. Cuando se utilizó la χ^2 se aplicó en todos los casos la corrección de Yates.

RESULTADOS

RESULTADOS

1. ESTUDIO SOBRE EL EFECTO DE LA ANESTESIA ESPINAL EN LOS MONITORES DE HIPNOSIS:

Se incluyeron 40 pacientes en el estudio. No hubo exclusión de ningún paciente y la técnica regional fue adecuada por lo que no se precisó reconversión a anestesia general.

1.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEMOGRÁFICAS Y DATOS ANESTÉSICO QUIRÚRGICOS.

La clasificación de los pacientes atendiendo al estado físico de los pacientes seleccionados fue ASA II-III. (Tabla 5)

El nivel metamérico sensorial alcanzado a los 20 minutos de la anestesia neuroaxial fue torácico bajo (T10). (Tabla 5)

La puntuación alcanzada en la escala modificada de Bromage, que determina el bloqueo motor, pasó de un valor inicial de 0, a un grado 3 en el 100% de los casos a los 20 minutos y así se mantuvo durante toda la intervención.

Tabla 5. Datos demográficos y de la técnica anestésico-quirúrgica realizada en los pacientes.

Edad (años)	76,4 (5,3)
Peso (kg)	75,1 (6,2)
Altura (cm)	1.64 (0,12)
Sexo (hombre/mujer)	40 (22/18)
ASA (II/III)	21(52.5%) /19 (47.5%)
Cirugía de cadera/cirugía de rodilla	32 (80%) / 8 (20%)
Duración de la cirugía	57,3(16,5)
Nivel torácico sensorial alcanzado por anestesia espinal	10 (+/-2)

Datos demográficos(n=40). Los valores representan la m, DE o n (%).

1.2. RESULTADOS HEMODINÁMICOS DURANTE EL INTROPERATORIO

Las cifras de TAM iniciales fueron de 96 mmHg (13), y al finalizar el estudio de 90 mmHg (10). Durante el intraoperatorio el valor más alto de TAM fue el inicial, y se registró el más bajo a los 60 minutos en todos los pacientes (Figura 9). Las cifras de tensión arterial variaron de manera significativa respecto a las basales en cuatro de los cuarenta pacientes. En ellos fue necesario el uso de efedrina, 15 miligramos intravenosos, para mantener la TAM dentro del rango evitando variaciones mayores del 15% en sus valores.

Los cuatro pacientes que precisaron efedrina de manera inicial no necesitaron posteriormente de nuevas dosis.

Figura 9. Cifras de TAM a lo largo del primer estudio

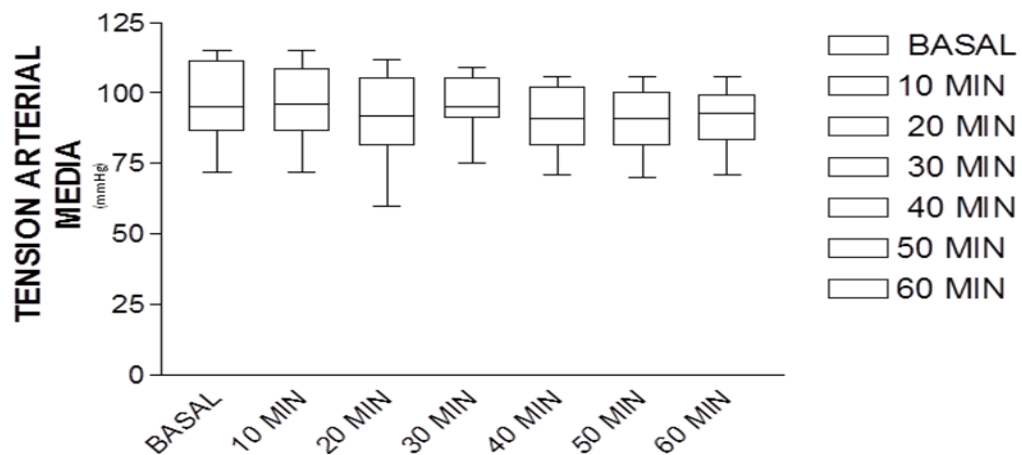


Diagrama de cajas en el que se muestran los distintos valores de TAM a lo largo de la intervención, no existiendo variaciones significativas.

Los valores de FC no variaron de manera significativa durante la cirugía, respecto a los valores iniciales.

De los pacientes que presentaron variaciones de TAM, dos de ellos aumentó la frecuencia cardiaca por encima del 15%, respecto a la basal, a los 10 minutos. Las cifras de frecuencia cardiaca iniciales fueron de 84,5 (10,4) lpm, siendo al finalizar el estudio de 78,7 (10,7) lpm; durante el intraoperatorio el mayor de los valores de frecuencia cardiaca fue el inicial, y el menor de ellos fue a los 60 minutos (Figura 10).

Figura 10. Cifras de FC a lo largo del primer estudio

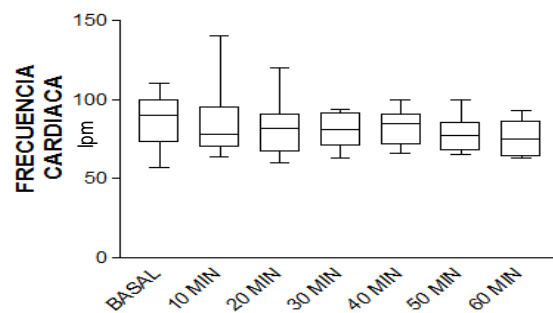


Diagrama de cajas en el que se muestran los distintos valores de FC a lo largo de la intervención, no existiendo variaciones significativas.

No existieron variaciones significativas en la pulsioximetría.

1.3. DETERMINACIÓN DE LOS VALORES OBTENIDOS CON LOS MONITORES DE HIPNOSIS Y EN LAS ESCALAS DE SEDACIÓN DURANTE LA INTERVENCIÓN

Los valores de los distintos monitores de hipnosis mostraron variaciones significativas respecto a los valores basales (Figura 11) (Tabla 6).

Figura 11. Valores de la ER, ES y BIS a lo largo del primer estudio

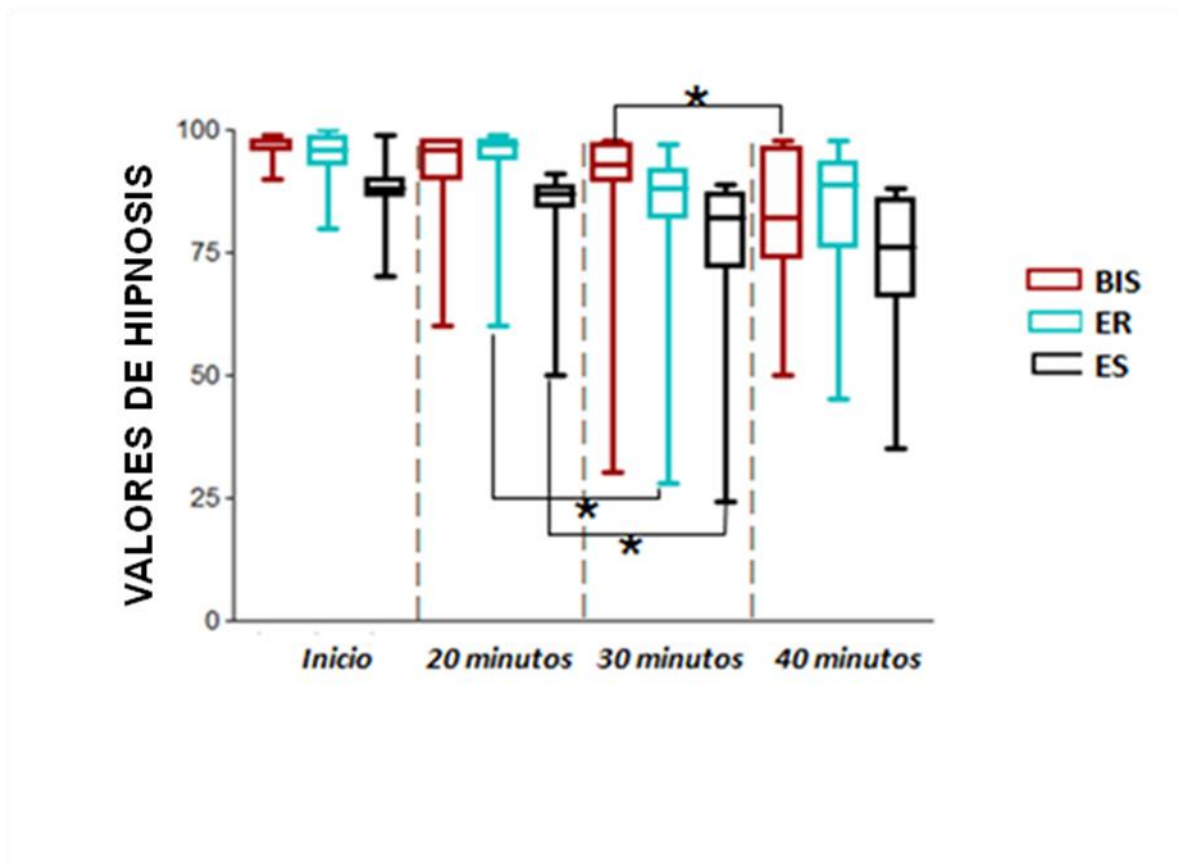
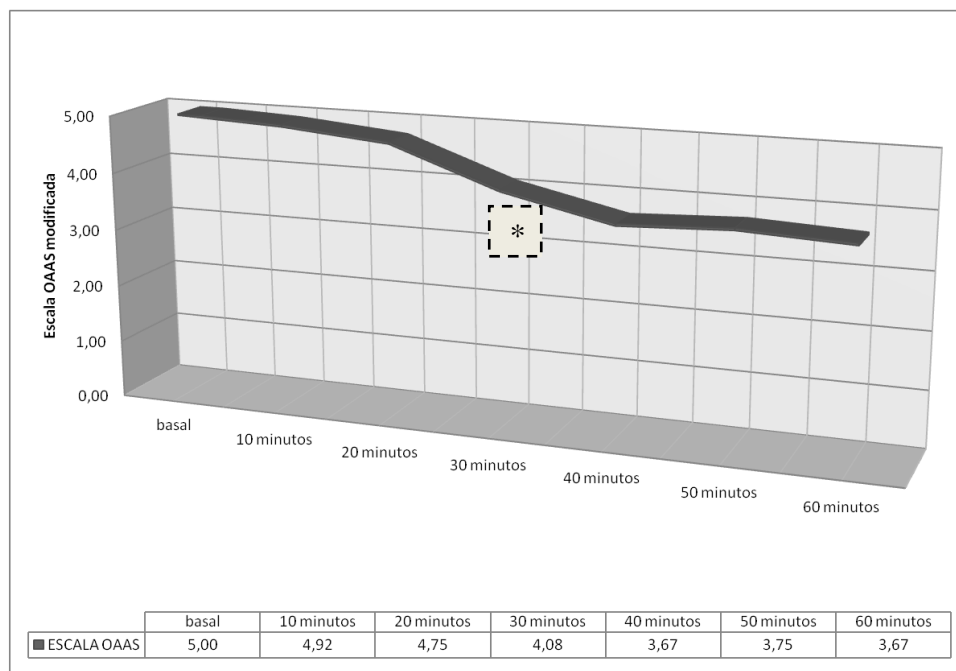


Diagrama de cajas en el que podemos observar como todos los monitores de hipnosis variaron de manera significativa en sus valores a los 30 minutos (ES: 77,8 (12,2) y ER: 81,3(16) y a los 40 minutos (BIS: 82,1 (13,4)) respecto a los valores iniciales (ER: 97,4 (6,3), ES: 89,4(5,1), BIS: 82,2(13,4)) * significativo $p < 0,05$. ER: entropía de respuesta, ES: entropía de estado, BIS: índice biespectral.

Se observó una disminución de los valores de la escala de sedación OAAS (disminución del nivel de conciencia), a los 30 minutos del inicio del bloqueo sensorial 4,08 (0,6). La tendencia persistió hasta la finalización del estudio (Figura 12) (Tabla 6).

Figura 12. Valores de la escala OAAS a lo largo del estudio



*En la gráfica se muestra como se produce un cambio en los valores de la escala modificada OAAS a los 30 minutos (OAAS: 4) * significación estadística $p < 0,05$.*

Tabla 6. Valores de los monitores de hipnosis y de la escala OAAS a lo largo del primer estudio.

	ER	ES	BIS
Valores basales	97,4 (6,3)	89,4(5,1)	82,2(13,4)
Valores a los 30 (ES/ER) Y 40 minutos (BIS)	81,3(16) *	77,8 (12,2)	82,1 (13,4)*
OAAS basal	5	5	5
OAAS 30 minutos	4,08+/-0,6	4,08+/-0,6	4,08+/-0,6
PK	0,82	0,69	0,81

La correlación entre la escala OAAS y SE, RE y BIS se hizo con el modelo independiente Pk (predicción de probabilidad). Se muestra la variación significativa entre los valores basales del índice biespectral y de la entropía de respuesta (media y desviación estándar) y los que se alcanzaron a los 30 y 40 minutos respectivamente (* $p < 0,05$). (ER: entropía de respuesta, ES: entropía de estado, BIS: índice biespectral).

2. ESTUDIO SOBRE LA MODIFICACIÓN EN LOS VALORES DE ENTROPÍA DE RESPUESTA ANTE ESTÍMULOS NOCICEPTIVOS

Se incluyeron 20 pacientes programados para cirugía otorrinolaringológica. No se observaron incidentes en el intraoperatorio.

2.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DEMOGRÁFICAS Y DATOS ANESTÉSICO QUIRÚRGICOS

Tabla 7. Datos demográficos y de la técnica anestésico-quirúrgica realizada en los pacientes.

Edad (años)	26,6 (8)
Peso (kg)	74,7 (14,4)
Altura (cm)	175,4 (8,7)
Sexo (hombre/mujer)	8 (40%)/12 (60%)
ASA (I/II)	7 (35%)/13(65%)

Datos demográficos(n=40). Los valores representan la m, DE o n (%).

2.2. RESULTADOS HEMODINÁMICOS Y DE LA TÉCNICA ANESTÉSICA DURANTE EL INTROPERATORIO

En el primer punto de estudio, cuando se alcanzó una concentración espirada de sevoflurano de 3 vol. % durante 15 minutos no existieron variaciones significativas en cuanto a la TAM pre y post estímulo tetánico, aunque se observó una tendencia a la elevación de sus valores. A la concentración espirada del 4 vol. %, tampoco existieron variaciones significativas (Figura 13).

Figura 13. Cifras de TAM a lo largo del segundo estudio.

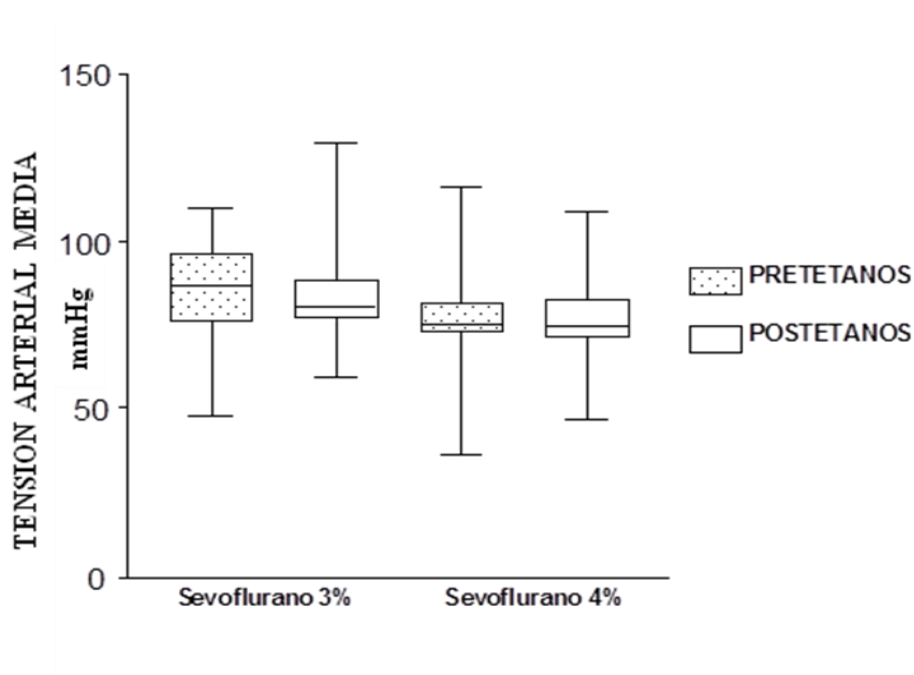


Diagrama de cajas en el que se muestran los distintos valores de TAM a lo largo de la intervención, no existieron variaciones significativas. Los valores de la TAM pre y postétanos cuando la concentración espirada de sevoflurano fue del 3% fue de 83,4(15,2) mmHg; 85,3(14,1) mmHg. Los valores de la TAM pre y postétanos cuando la concentración espirada de sevoflurano fue del 4% fue de 75,4 (14,1) mmHg; 76,2 (14,3) mmHg.

En el primer punto de estudio, que fue cuando se alcanzó una concentración espirada de sevoflurano del 3% durante 15 minutos, no existieron variaciones significativas en cuanto a la frecuencia cardiaca pre y postetánicas, aunque hubo un aumento tras el estímulo tetánico. En la concentración espirada del 4% no existieron variaciones significativas. (Figura 14).

Figura 14. Cifras de FC a lo largo del segundo estudio.

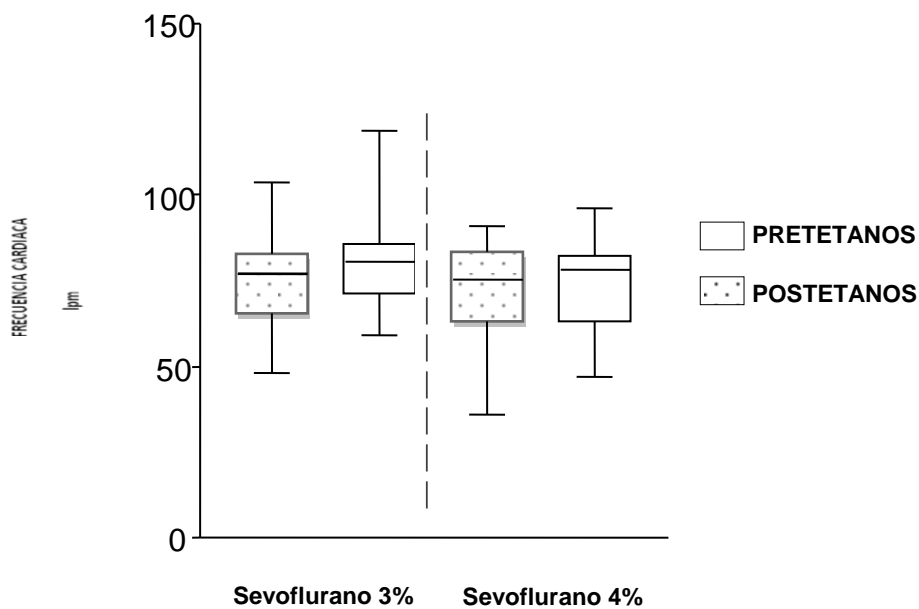
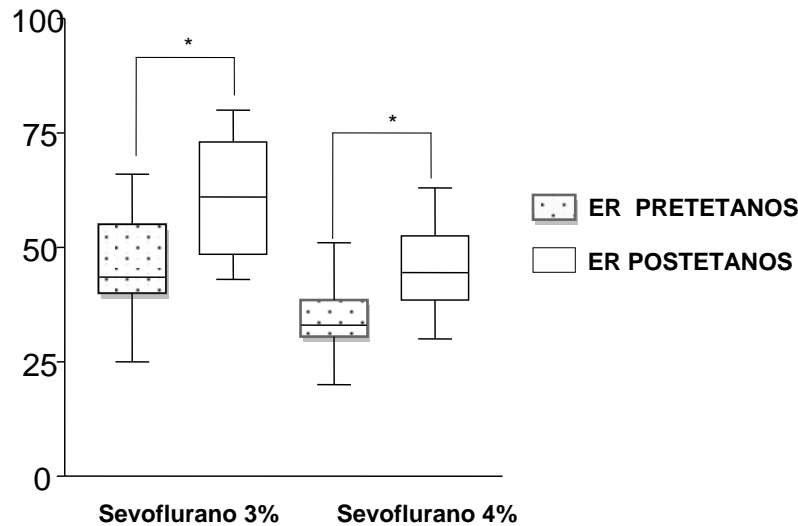


Diagrama de cajas en el que se muestran los distintos valores de frecuencia cardiaca. A lo largo de la intervención no existieron variaciones significativas. Los valores de la frecuencia cardiaca pre y postétanos con una concentración espirada de sevoflurano del 3% fueron 75,4 (15,2) lpm y 80,1(16,2) lpm. Cuando la concentración espirada de sevoflurano fue del 4% los valores registrados fueron 72,4(15,3) lpm y 73,1(12,3) lpm.

2.3. VALORES DE LOS MONITORES DE HIPNOSIS DURANTE EL ESTUDIO

En las concentraciones espiradas de sevoflurano al 3 vol. % y 4 vol. %, existieron variaciones significativas en los valores de la entropía de respuesta, a diferencia del BIS y de la entropía de estado (Figura 15). No existió movimiento en ningún paciente antes, durante o después del estímulo tetánico.

Figura 15. Valores de la ER a las concentraciones espiradas de sevoflurano 3%-4%, pre y posttétanos.



*Diagrama de cajas en el que se observa como la entropía de respuesta alcanza diferencias significativas entre los valores pre y postestímulo a las concentraciones de 3% de sevoflurano (43+/-10 vs 61+/-13) y 4% de sevoflurano (32+/-6 vs 43+/-9), * $p < 0,05 < 0.05$. (ER: entropía de respuesta).*

Existieron variaciones significativas entre la ER y la ES postestímulo, sin que se diera ninguna en los valores previos al estímulo tetánico en ninguna de las dos concentraciones espiradas de sevoflurano que fueron objetivo del estudio (Figura 16) (Tabla 8).

Figura 16. Valores de los monitores de hipnosis pre y postétanos a la concentraciones espiradas de sevoflurano 3%-4%.

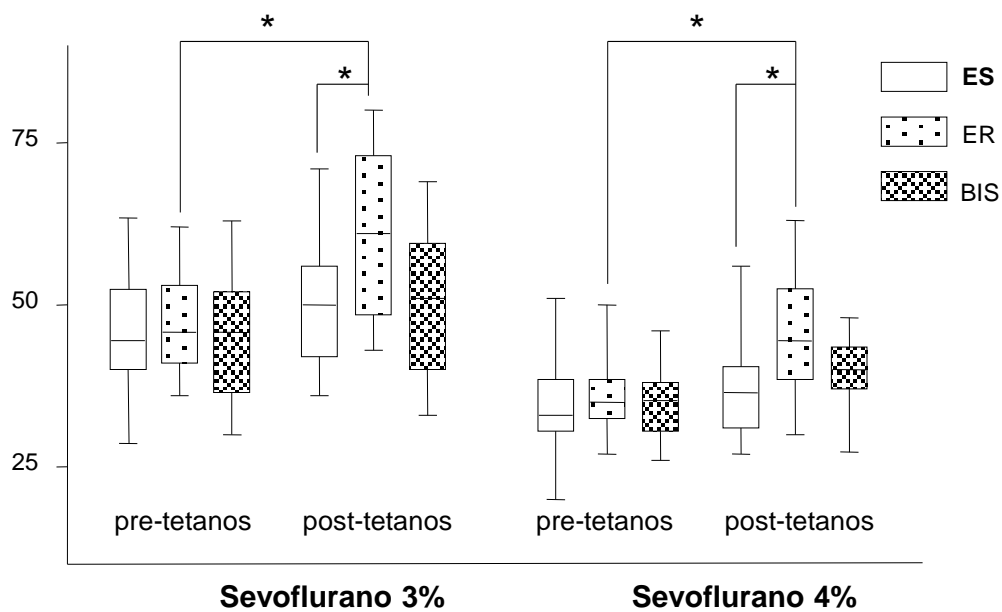


Diagrama de cajas en el cual se muestran los valores pre y postetánicos en las concentraciones de 3% y 4% de sevoflurano espirado de los distintos monitores de hipnosis. Sólo existieron variaciones significativas entre los valores previos y los posteriores al tétano en el monitor ER. También se encontraron diferencias significativas entre los valores de la ES y la ER postestímulo en ambas concentraciones: $*p < 0,05$. (ER: entropía de respuesta, ES: entropía de estado, BIS: índice biespectral).

RESULTADOS

Tabla 8. Los valores de tensión arterial media no invasiva (TAM), de la frecuencia cardíaca (FC) y de los monitores de hipnosis antes y después de los estímulos tetánicos.

Sevoflurano % vol.	FC	ER	ES	BIS	TAM
3% pretetanos	75,4(15,2)	43±10	43±14	45±8	83,4(15,2)
3% postetanos	80,1(16,2)	61±13*	49±10	49±8	85,3(14,1)
4% pretetanos	72,4(15,3)	32±6	32±4	34±4	75,4 (14,1)
4% postetanos	73,1(12,3)	43±9*	37±6	39±6	76,2 (14,3)

*ER: entropía de respuesta, ES: entropía de estado, BIS: índice biespectral. *p<0,05*

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

La capacidad de monitorizar la nocicepción y los estados de sedación inducidos al realizar una anestesia neuroaxial por el monitor de entropía se fundamenta en el registro de las ondas cerebrales de alta frecuencia (121). Comprender el mecanismo por el cual se produce un aumento y disminución de las ondas de alta frecuencia, consecuencia de la activación-inhibición del electroencefalograma y electromiograma frontal, nos permite reconocer episodios de sedación inducida por una anestesia neuroaxial y nocicepción intraoperatoria gracias a la ER.

Esta tesis muestra el funcionamiento de los monitores de hipnosis, BIS y entropía en dos situaciones en las que la variación del EEG y EMG están presentes, relacionados con las variaciones de las ondas de alta frecuencia, principalmente ondas γ (109) y las del EMG con las que habitualmente se solapan (105,122,123). La entropía de respuesta analiza las frecuencias del EEG entre 0 y 47 Hz (incluyendo la banda de registro de ondas γ), y tiene una actualización de los datos cada 1.92 sg, esto es 15 veces más rápido que la entropía de estado y 8 veces más rápido que el índice biespectral (121). Gracias a sus características se demostró que es el parámetro con mayor utilidad para detectar la activación y la disminución de las ondas de mayor frecuencia.

En el primero de los trabajos de este proyecto de tesis estudiamos las posibilidades de monitorización de la sedación inducida por la anestesia espinal en pacientes intervenidos de cirugía traumatológica. El mecanismo por el que se altera el nivel de conciencia en estos pacientes está relacionado con la disminución de la llegada de estímulos a través de las vías ascendentes espinales hasta el tálamo, que a su vez actuaría disminuyendo su transmisión hacia la corteza cerebral produciendo finalmente una anteriorización de las ondas de baja frecuencia a nivel del cortex frontal (23–26,47,113–

116). Casi toda la bibliografía comparte la teoría de la desinhibición medular ascendente y la afectación de las aferencias retículo-talámicas del sistema nervioso central como explicación de este fenómeno (41,41,43–46,127,128). Varios trabajos han intentado valorar la posibilidad de la monitorización de este estado de sedación a través de distintos monitores de hipnosis (BIS, PSI), llegando a conclusiones contradictorias (49,129). *Pollock et al*, en un grupo de voluntarios sanos sometidos a monitorización con el BIS, compararon el estado de sedación de los pacientes con la escala OAAS durante la realización de una técnica neuroaxial. En la primera parte del trabajo se realizó una anestesia espinal con 50 mg de lidocaína al 5%, poniéndose de manifiesto que existían variaciones significativas tanto en la escala OAAS como en el BIS a partir de los 30 minutos del inicio. Posteriormente se realizó una prolongación del estudio creando dos grupos de pacientes. En el primer grupo se le realizó una anestesia espinal con 50 mg de lidocaína al 5 %, y en el segundo se administró un placebo intradural. Se obtuvo una disminución significativa de los valores de la escala OAAS entre ambos grupos, algo que el BIS no fue capaz de detectar. Este estudio tiene como principal sesgo el número de personas del grupo control (anestesia espinal con placebo), que fue de 5 pacientes y que además fue distinto de aquél al que se les realizó una anestesia espinal con lidocaína (11 pacientes). El nivel de bloqueo alcanzado y el tipo de pacientes incluidos son distintos a los que evaluamos en nuestro estudio (49).

Kurup et al. realizó un estudio observacional en el que fueron incluidos 20 pacientes programados para someterse a cirugía urológica y ortopédica bajo anestesia espinal. Todos recibieron 1,5 ml (11,25 mg) de bupivacaína hiperbárica al 0,75 % por vía intratecal, sin que se administraran fármacos sedantes u opioides por vía intravenosa o por vía intratecal. El monitor de hipnosis, *PSA-4000*, a través de su índice *patient state index (PSI)*, se utilizó para registrar la sedación de los pacientes junto con la escala OAAS durante la anestesia

espinal. El PSI disminuyó de manera significativa, a la vez que los valores de la escala OAAS también lo hacían (disminución del nivel de consciencia, estado de sedación). Los pacientes reclutados en este estudio fueron mayores de 70 años, similares a los de nuestro trabajo (118).

Hogdson et al. realizó un ensayo clínico, doble ciego, en el que comparaba tres grupos de pacientes: el primer grupo recibió 300 mg de lidocaína epidural; en el segundo grupo se pautó suero salino vía epidural, y en el tercer grupo se administró por vía epidural suero salino y una infusión de lidocaína intravenosa. Se realizó una anestesia general de similares características entre todos los pacientes en la que se utilizó el sevoflurano como hipnótico durante el procedimiento. Los resultados concluyeron que la lidocaína epidural disminuía la CAM del sevoflurano en aproximadamente un 50 %, a diferencia del resto de grupos(130).

Ben David et al realizó el estudio en veinte mujeres con un estado físico ASA I y II sometidas a histerectomía abdominal, asignadas al azar a dos grupos. Los pacientes del grupo 1 recibieron previamente una anestesia espinal con una dosis de 12 mg de tetracaína hiperbárica, siendo incluidos en el estudio los que después de 10 minutos tenían un nivel sensitivo metamérico T4- T6 (10 pacientes). En el grupo 2, de 10 pacientes, no se realizó anestesia espinal. La inducción de la anestesia se realizó en todos los casos mediante la administración de 1 mg de midazolam por vía intravenosa cada 30 segundos hasta que el paciente no respondió a la orden verbal dada por el anestesiólogo (apretar la mano del anestesiólogo). En este momento el número de miligramos de midazolam fue considerado dosis de inducción o de punto final del examen. La conclusión del estudio fue que aquellos pacientes a los que se les había realizado una anestesia espinal necesitaron menor dosis de midazolam intravenoso para la inducción anestésica que aquellos a los que nos se les había realizado una técnica neuroaxial (128).

Sin embargo no existen trabajos que hayan intentado evaluar cual es el comportamiento de la entropía de estado y de respuesta en comparación con el resto de monitores en la detección del estado de sedación inducido por el bloqueo neuroaxial.

De manera inicial valoramos la posibilidad de que la anestesia neuroaxial debido al bloqueo simpático produzca una disminución en los valores de los indicadores de hipnosis, asociados a un cuadro de hipotensión arterial y disminución de la presión de perfusión cerebral, lo que también ha sido relacionado con disminución del nivel de conciencia y alteraciones electroencefalográficas con enlentecimiento y sincronización de ondas (131,132). Descartamos que la inestabilidad hemodinámica fuera la causa de las variaciones del EEG cuantitativo debido a que no existieron variaciones significativas en cuanto a las cifras de TAM entre los valores previos a la anestesia neuroaxial y los posteriores. En cuatro pacientes se utilizó una dosis de 15 mg de efedrina. Los trabajos de *Takizawa et al* e *Ishiyama et al*, habían revelado la posibilidad de un aumento en los valores del BIS tras la administración de efedrina en situaciones de hipotensión intensa (133,134). *Takizawa et al*, administraron efedrina para aumentar la tensión arterial en los pacientes en los que tras una técnica neuroaxial, en una anestesia combinada, el valor de la presión arterial sistólica bajó por debajo de 60 mmHg. En un trabajo similar, *Ishiyama et al* trataron la hipotensión arterial cuando las presiones arteriales medias estuvieron por debajo del 30% del valor preanestésico. En ambos estudios se produjo un aumento significativo en los valores del BIS con la administración de efedrina. En nuestro estudio se analizó si existieron cambios en los valores de los indicadores de estos cuatro pacientes previos a la administración de efedrina y durante los siguientes 10 minutos, no existiendo variaciones significativas en los mismos. La administración de efedrina se indicó por una disminución de la tensión arterial media del 15% respecto a los valores basales, siendo por lo tanto el tratamiento precoz de las alteraciones hemodinámicas la posible explicación por la que no

existieron variaciones en los valores de ninguno de los monitores de hipnosis tras su administración.

Trabajos previos han puesto de manifiesto la posibilidad de detectar un cambio en los valores de los distintos monitores, pero en ninguno de ellos se realizó el análisis de la predicción de la probabilidad con una escala de sedación (107-113).

Smith describió en 1996, el parámetro denominado predicción de la probabilidad o Pk. Es una medida desarrollada para la comparación de indicadores de profundidad anestésica (135). El Pk es la probabilidad con la que un indicador de profundidad anestésica puede predecir correctamente un rango definido por los distintos planos de sedación o hipnosis. Esta medida se mueve entre los valores 0,5 y 1, siendo 0,5 el valor que tomará cuando el indicador no es útil para la predicción y 1 cuando la capacidad de predicción es perfecta. Habitualmente se utiliza para comparar los valores de los monitores de hipnosis con escalas objetivas de sedación o hipnosis.

En nuestro estudio existieron variaciones significativas en los tres indicadores de hipnosis a lo largo de la intervención, si bien la mejor correlación con la escala OAAS la consiguen los parámetros del BIS y ER. La ES sin embargo fue el parámetro de peor correlación con la escala OAAS.

La ES analiza ondas electroencefalográficas por debajo de una frecuencia de 32 Hz, y es el único parámetro de hipnosis recogido durante el estudio que no interpreta ningún dato por encima de esta frecuencia. La intención de este análisis es que se centre en la electroencefalografía, evitando frecuencias mayores en las que se encontrarían mezcladas las señales de alta frecuencia del EEG y las del EMG. Parece contradictorio concluir que existe un cambio en el nivel de consciencia que la ES no es capaz de detectar. La posible explicación es que en los planos de sedación ligera en los que se mueve nuestro primer trabajo los cambios del patrón electroencefalográfico se desarrollan en las ondas cerebrales

de elevada frecuencia, parte de las cuales no son recogidas por la ES a diferencia de lo que sucede con la entropía de respuesta y el índice biespectral.

Nuestros resultados describen que el BIS y la ER son parámetros con mejor predicción de la probabilidad que la ES para la detección del estado de sedación inducido por la anestesia neuroaxial, siendo mejor la correlación cuanto mayor es la capacidad del monitor para analizar las ondas de alta frecuencia (EEG y EMG).

Sin embargo, si tenemos en cuenta los resultados de *Vanluchene et al* los monitores de hipnosis (BIS y Entropía) valoran de manera más correcta los estados de sedación con pérdida del nivel de consciencia, en concreto en aquellos planos por debajo del nivel 3 de sedación de la escala OAAS, que los inducidos por la anestesia espinal (68). Probablemente esa sea una de las razones de la gran variabilidad en los valores registrados por los distintos monitores de hipnosis, como reflejan las desviaciones respecto a los valores centrales.

En nuestro segundo estudio se investiga la posibilidad de monitorizar la nocicepción durante la anestesia general con parámetros del EEG gracias a los monitores de hipnosis, principalmente la entropía de respuesta. Estudios anteriores mostraron variaciones significativas entre los parámetros de la entropía de respuesta y de estado en los valores pre y post estímulo nociceptivo (136,137).

En este estudio usamos sevoflurano. Los anestésicos inhalatorios definen su potencia basándose en el concepto de CAM o “la concentración alveolar mínima de anestésico inhalatorio, en ausencia de otros fármacos, a una atmósfera de presión que produce inmovilidad en el 50% de los pacientes ante un estímulo quirúrgico” (28,29).

Uno de los principales problemas de los trabajos en los que se valoraba la posibilidad de que la entropía de respuesta fuera un indicador eficaz para detectar el estímulo nociceptivo es la existencia de movimiento a una CAM (50% de probabilidad).

Las mediciones realizadas por la ER en estas concentraciones podían ser artefactos, relacionadas con la EMG (137). *Struys et al* sugirió la posibilidad de que la EMG fuese útil para valorar la superficialización anestésica en aquellos pacientes que se están recuperando de una anestesia general (90). Nosotros evaluamos la posibilidad de que las altas frecuencias del EEG-EMG fueran capaces de detectar la nocicepción a concentraciones anestésicas donde el movimiento no interfiere en la medición de los monitores de hipnosis.

El estímulo doloroso influye en el estado hipnótico, produciendo cambios en el patrón electroencefalográfico (26,138). El patrón electroencefalográfico clásico de excitación es la disminución de las ondas de baja frecuencia (δ) y el aumento de las de alta frecuencia (α, β). Este patrón es similar al que define la respuesta a un estímulo nociceptivo (127). Con la intención de estudiar si la ER, parámetro que registra las ondas de alta frecuencia del EEG/EMG, realmente se comporta como un indicador de nocicepción y no como un indicador de movimiento, diseñamos nuestro trabajo utilizando concentraciones espiradas de sevoflurano en las cuales la posibilidad de movimiento por parte del paciente fuera mínima.

En nuestro estudio sólo la ER mostró variaciones significativas relacionadas con el estímulo nociceptivo. Trabajos previos sugieren que el aumento de la ER relacionado con un estímulo doloroso se debe a la actividad de la EMG y por lo tanto a las ondas del EEG de frecuencias por encima de 32 Hz. Sin embargo nuestro trabajo se lleva a cabo con concentraciones de sevoflurano que disminuyeron de manera importante la actividad de la EMG, por lo cual la contribución de la EMG a la ER relacionada con el movimiento del paciente debió ser menor. Para ello se realizó un mantenimiento de la concentración espirada de sevoflurano durante el tiempo necesario para asegurar que dicha concentración fuera similar en el compartimento efecto (sistema nervioso central) (139). Una alta

concentración de sevoflurano no suprime la respuesta adrenérgica al estímulo doloroso, pero podría suprimir la contracción del músculo liso a la nocicepción (140). En consecuencia es posible que el aumento de la ER después del estímulo nociceptivo a concentraciones de sevoflurano elevadas donde el movimiento es menos probable pudiera realmente ser atribuible principalmente a las ondas de alta frecuencia del EEG. Nuestros resultados muestran que las ondas del EEG relacionados con el despertar son las que principalmente producen un aumento de los valores de la ER postestímulo, aunque probablemente también exista un componente del EMG. Recientemente, se ha demostrado que el aumento de las ondas cerebrales de alta frecuencia gamma (40-60 Hz) es una parte principal de la manifestación en respuesta al estímulo doloroso (123,141–149). Estas ondas γ , están en relación con la excitación neuronal. Por ello es probable que la ER sea capaz de detectar las ondas del EMG y del EEG relacionadas con este estado. Distintos trabajos han evaluado asimismo la posibilidad de que el EMG combinado con el índice biespectral pueda ser un parámetro útil para detectar el estímulo nociceptivo (104,150,151). *Mathews et al* describen un caso clínico realizado con un paciente propuesto para ser intervenido de una cirugía de la escoliosis en dos tiempos. Tras la primera cirugía con abordaje toracolumbar necesitó tratamiento con altas dosis de opioides para control del dolor, y en la segunda cirugía las necesidades analgésicas intraoperatorias fueron más elevadas de lo normal y difíciles de dosificar. Se decidió realizar una anestesia con una única dosis de relajante neuromuscular (dosis para intubación), y la guía del tratamiento analgésico e hipnótico se realizó atendiendo a los valores del BIS y del EMG con éxito. El paciente fue extubado sin incidencias tras la finalización de la intervención con un nivel de analgesia posterior satisfactorio (152).

En el estudio de *Takamatsu et al*, se incluyeron 40 pacientes y se asignaron a cuatro grupos distintos según la concentración espirada final de sevoflurano que se propusieron de

manera inicial como objetivo (1,3 vol. %, 1,7 vol. %, 2,1 vol. % y 2,5 vol. %). En estos se monitorizó la hipnosis con entropía y BIS. A todos los pacientes se les realizó una neuroestimulación a distintas intensidades en la zona del nervio cubital, y también se registraron las variaciones de los distintos indicadores tras la incisión quirúrgica, concluyendo que existieron diferencias significativas entre la ER y la ES tras el estímulo nociceptivo pero que debido a las concentraciones de sevoflurano en las que se realizó el estudio no se podía descartar que el movimiento que se produjo en alguno de los pacientes hubiera artefactado las conclusiones. En nuestro estudio se encontraron diferencias significativas entre la ES y la ER después del estímulo tetánico, al igual que en el estudio descrito. La diferencia principal fueron las concentraciones de sevoflurano utilizadas, que en nuestro trabajo fueron más elevadas para minimizar el movimiento de los pacientes en los resultados (ningún paciente se movió durante o después del estímulo tetánico).

En nuestros resultados la diferencia se podría atribuir a la activación del EMG y principalmente de las ondas de alta frecuencia del EEG que forman parte del algoritmo del monitor ER y no del monitor ES. Se ha cuestionado el uso del EMG como monitor sensible al despertar debido a que la activación del EMG ha demostrado ser parte de la elevación de los valores del BIS y la entropía, incluso cuando existe un estado de supresión cerebral importante. Hay investigadores que sugieren que más que un elemento añadido de información podría provocar distorsión en la interpretación de los valores de los monitores de hipnosis (100,153–156). *Aho et al*, en su investigación sobre la detección de las reacciones de despertar con los monitores de hipnosis, determina que al estudiar únicamente los parámetros de electromiografía la posibilidad de detectar reacciones de despertar es difícil, aunque se observa mayor sensibilidad y especificidad con el monitor de entropía que con el BIS. Además concluye que la información sería más completa si valoramos las variaciones entre los valores de la ER y ES. En nuestro trabajo hemos

encontrado variaciones significativas entre la ES y ER, siendo probablemente esta variación la que mejor refleja el papel de las ondas de alta frecuencia en las situaciones de nocicepción intraoperatoria. Durante la anestesia profunda los valores de la ER y ES disminuyeron simultáneamente debido a las bajas frecuencias que dominaron en el EEG, pero cuando se aplicó un estímulo nociceptivo el EMG y las ondas del EEG se mezclaron y se indujo un aumento en los valores de ER y en la diferencia entre ER y ES, confirmando la hipótesis de que son las ondas de alta frecuencia, a las cuales la ES no tiene acceso, las que determinan esta variación.

Los valores obtenidos de la diferencia entre la ES y la ER reflejan la contribución de las ondas de alta frecuencia, dentro de las cuales se encuentra la electromiografía facial. Los músculos faciales son más resistentes al bloqueo neuromuscular (157,158). Está descrito que la diferencia entre ambos indicadores aumenta durante la laringoscopia, incluso con el uso de relajantes neuromusculares. En el estudio de *Kawaguchi et al* la diferencia entre los valores (ES-ER) se mantuvo aún con el uso de relajantes neuromusculares (159). Varios autores han descrito distintos patrones de variación en el monitor de hipnosis, BIS, durante la laringoscopia. Los valores aumentan en alguno de estos trabajos y no varían en otros. La dosis de relajante elevada (rocuronio 1,2 mg/kg), parece sin embargo abolir por completo la variación del mismo, lo que puede indicar que durante la intubación podría existir el denominado despertar electromiográfico (*EMG arousal*) (160–162). Se han descrito incluso reacciones paradójicas con el uso de relajante neuromuscular en las cuales tras el estímulo nociceptivo se producía una activación paradójica de ondas delta con disminución de los valores de los indicadores de hipnosis, lo que se relacionó con la disminución de la influencia en las aferencias procedentes desde los distintos centros neuromusculares que tienen relación con el estado de despertar (163,164). Otros autores han concluido no obstante que los valores de BIS no se ven alterados por los

relajantes neuromusculares (165). *Wheeler et al* desarrolló un estudio en el cual demostró que en los pacientes sometidos a anestesia general a los que se aplicó un estímulo nociceptivo en algún momento del acto anestésico sin recuperación completa de la relajación neuromuscular aumentaba la diferencia entre la ES-ER de manera significativa, concluyendo que la ER reflejaba un aumento en ondas de alta frecuencia (principalmente del EMG). Estas conclusiones coincidían con trabajos previos, deduciendo de ello que podía suceder en situaciones concretas (anestesia insuficiente o reacciones de despertar asociadas al dolor) (166,167). A la luz de nuestros resultados no obstante pensamos que la elevación de la ER debería estar relacionada principalmente con el EEG debido a que las elevadas concentraciones de hipnótico con las que realizamos nuestro trabajo disminuyen la posibilidad de la existencia de contracción de la musculatura frontal. Parece por lo tanto que el papel de las ondas gamma del EEG es fundamental, sin excluir la colaboración del EMG. Y por último debe ser siempre tenida en cuenta la posibilidad de que el movimiento del paciente pueda ser un factor de confusión en la medición de la hipnosis (168). En nuestro trabajo y con la intención de disminuir las interferencias de la relajación neuromuscular no hicimos uso de relajantes neuromusculares, aunque se ha visto que existe correlación entre el uso de fármacos halogenados y la disminución de las necesidades de relajación neuromuscular, potenciando el efecto de estos (169–174) y produciendo *per se* un efecto de relajación. La relajación se ha demostrado con la posibilidad de realizar intubaciones orotraqueales con el uso de sevoflurano sin bloqueantes neuromusculares, con condiciones idóneas para la misma (175–178). Por otro lado los opioides tienen la capacidad de producir alteraciones en la electromiografía. Estas han sido descritas con su uso a dosis elevadas durante la inducción de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca antes de la administración del relajante neuromuscular, y

elevan de manera significativa los valores del BIS. En nuestro trabajo no usamos opioides para evitar esta posibilidad(179).

Recientemente han aparecido distintos monitores con la intención de realizar monitorización nociceptiva intraoperatoria. Entre ellos destaca el *índice de variabilidad Compuesto (CVI)*, que se basa en el análisis de los valores del BIS en un intervalo de tiempo de 3 min, de su variación y de la variación de la EMG con el fin de reflejar el equilibrio nocicepción-antinocicepción. En dos estudios el CVI mostró mayor probabilidad de detectar estímulos nociceptivos que la monitorización EEG estándar (152,180). Un trabajo reciente de *Ellerkmann et al* concluyó que el CVI es capaz de detectar los estímulos nociceptivos durante anestias realizadas con propofol y remifentanilo (181), aunque es necesaria la realización de nuevos trabajos con el uso de los distintos fármacos hipnóticos para validar su uso(182).

En nuestra tesis los parámetros que encontramos que mantenían relación con el estímulo nociceptivo fueron la ER y la variación de la ER-ES, que es la combinación de un indicador de hipnosis basado en las ondas del EEG y otro en el que se recogen las ondas de alta frecuencia (EEG y EMG). Esto tiene la ventaja monitorizar hipnosis y nocicepción con un único monitor, de manera similar al CVI.

No encontramos diferencias entre las distintas variables hemodinámicas entre los datos recogidos en nuestro trabajo pre y post estímulo nociceptivo, coincidiendo estos resultados con los del estudio de *Schmidt* en el que se observan que el BIS y el monitor de entropía son mejores que los parámetros hemodinámicos para medir los diferentes estados de sedación e hipnosis(91) .

No pudimos llevar a cabo un análisis de la probabilidad (Pk), debido a la imposibilidad de comparar entre las variaciones de los monitores de EEG con un

parámetro independiente (movimiento / no movimiento) (135). Asumimos pues esta limitación metodológica de nuestro estudio.

En nuestra investigación se observó que en los pacientes en los que la anestesia general se lleva a cabo con sevoflurano en concentraciones inhibitorias de movimiento cuando se produce un estímulo nociceptivo la ER es el único parámetro capaz de detectarlo. La posibilidad de poder monitorizar la nocicepción intraoperatoria es de gran importancia en la práctica clínica diaria.

La posibilidad de ajustar la analgesia intraoperatoria a las necesidades de nuestros pacientes disminuiría la posibilidad de infra o sobredosificación de opiáceos. Además conseguiría una disminución de las complicaciones postoperatorias relacionadas con un déficit analgésico, tanto agudas como crónicas, mejorando por lo tanto los resultados postoperatorios de nuestros pacientes.

CONCLUSIÓN

CONCLUSION:

- 1.- Los distintos monitores de hipnosis, son capaces de detectar los cambios producidos en el nivel de consciencia tras la realización de una anestesia neuroaxial. Existe una disminución en los valores de la escala OAAS que acompaña a una disminución en la ER, ES y BIS.
- 2.- La ER fue el valor que mejor se relacionó con el nivel de sedación inducida por la anestesia neuroaxial. La ES fue el valor que peor se relacionó con los cambios del nivel de consciencia.
- 3.- La ER fue el indicador de hipnosis que mejor detectó la nocicepción intraoperatoria en anestésias inhalatorias con sevoflurano sin administración de relajante neuromuscular, existiendo una elevación de sus valores basales tras el estímulo tetánico, a diferencia del BIS y la ES.
- 4.- La diferencia entre los valores de la ES y la ER antes y después del estímulo tetánico aumentó, alcanzando significación estadística en las dos concentraciones de sevoflurano evaluadas.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Rudolph U, Antkowiak B. Molecular and neuronal substrates for general anaesthetics. *Nat Rev Neurosci.* septiembre de 2004;5(9):709-20.
2. Kissin I. General anesthetic action: an obsolete notion? *Anesth Analg.* 1993;76(2):215-8.
3. Prichev L, John E, Gugino L, Kox W, Chabot R. Quantitative EEG assessment of changes in the level of the sedation/hypnosis during surgery under general anesthesia. 1ª ed. Londres: Imperial College of London; 2000.
4. Meyer HH. Theorie der Alkohalnarkose. *Arch Exp Pathol Pharmacol.* 1899;(42):109-18.
5. Wood AJ, Campagna JA, Miller KW, Forman SA. Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Engl J Med.* 2003;348(21):2110-24.
6. Franks N, Lieb W. Do general anaesthetics act by competi-tive binding to specific receptors. *Nature.* 1984;310(5978):599-601.
7. Moss G, Franks N, Lieb W. Modulation of the general anesthetic sensitivity of a protein: a transition between two forms of firefly luciferase. *Proc Natl Acad Sci.* 1991;88(1):134-8.
8. Franks NP, Lieb WR. Seeing the light: protein theories of general anesthesia. *Anesthesiology.* 2004;101(1):235-7.
9. Franks NP. Molecular targets underlying general anaesthesia. *Br J Pharmacol.* 2006;147(S1):S72-S81.

BIBLIOGRAFÍA

10. Rampil IJ. Anesthetic potency is not altered after hypothermic spinal cord transection in rats. *Anesthesiology*. 1994;80(3):606-10.
11. Matute E, Lopez-Garcia JA. Characterisation of sevoflurane effects on spinal somato-motor nociceptive and non-nociceptive transmission in neonatal rat spinal cord: an electrophysiological study in vitro. *Neuropharmacology*. 2003;44(6):811-6.
12. Antognini JF, Wang XW, Carstens E. Isoflurane action in the spinal cord blunts electroencephalographic and thalamic-reticular formation responses to noxious stimulation in goats. *Anesthesiology*. 2000;92(2):559-66.
13. John ER, Prichep LS. The anesthetic cascade: a theory of how anesthesia suppresses consciousness. *Anesthesiology*. 2005;102(2):447-71.
14. Kim S-P, Hwang E, Kang J-H, Kim S, Choi JH. Changes in the thalamocortical connectivity during anesthesia-induced transitions in consciousness. *Neuroreport*. 2012;23(5):294-8.
15. Bonhomme V, Boveroux P, Hans P, Brichant JF, Vanhaudenhuyse A, Boly M, et al. Influence of anesthesia on cerebral blood flow, cerebral metabolic rate, and brain functional connectivity. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24(5):474-9.
16. Alkire MT, Miller J. General anesthesia and the neural correlates of consciousness. *Prog Brain Res*. 2005;150:229-597.
17. Ward LM. The thalamic dynamic core theory of conscious experience. *Conscious Cogn*. 2011;20(2):464-86.

BIBLIOGRAFÍA

18. Lee U, Kim S, Noh G-J, Choi B-M, Hwang E, Mashour GA. The directionality and functional organization of frontoparietal connectivity during consciousness and anesthesia in humans. *Conscious Cogn.* 2009;18(4):1069-78.
19. Ward LM. The thalamus: gateway to the mind. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci.* 2013;4(6):609-22.
20. Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G. Consciousness and anesthesia. *Science.* 2008;322(5903):876-80.
21. Ferrarelli F, Massimini M, Sarasso S, Casali A, Riedner BA, Angelini G, et al. Breakdown in cortical effective connectivity during midazolam-induced loss of consciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(6):2681-6.
22. Mhuirheartaigh RN, Rosenorn-Lanng D, Wise R, Jbabdi S, Rogers R, Tracey I. Cortical and subcortical connectivity changes during decreasing levels of consciousness in humans: a functional magnetic resonance imaging study using propofol. *J Neurosci.* 2010;30(27):9095-102.
23. White NS, Alkire MT. Impaired thalamocortical connectivity in humans during general-anesthetic-induced unconsciousness. *NeuroImage.* 2003;19(2 Pt 1):402-11.
24. Boveroux P, Vanhaudenhuyse A, Bruno M-A, Noirhomme Q, Lauwick S, Luxen A, et al. Breakdown of within- and between-network resting state functional magnetic resonance imaging connectivity during propofol-induced loss of consciousness. *Anesthesiology.* 2010;113(5):1038-53.

BIBLIOGRAFÍA

25. Liu X, Lauer KK, Ward BD, Li S-J, Hudetz AG. Differential effects of deep sedation with propofol on the specific and nonspecific thalamocortical systems: a functional magnetic resonance imaging study. *Anesthesiology*. 2013;118(1):59-69.
26. Vijayan S, Ching S, Purdon PL, Brown EN, Kopell NJ. Thalamocortical mechanisms for the anteriorization of α rhythms during propofol-induced unconsciousness. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2013;33(27):11070-5.
27. Li D, Voss LJ, Sleight JW, Li X. Effects of volatile anesthetic agents on cerebral cortical synchronization in sheep. *Anesthesiology*. 2013;119(1):81-8.
28. Eger EI, Fisher DM, Dilger JP, Sonner JM, Evers A, Franks NP, et al. Relevant concentrations of inhaled anesthetics for in vitro studies of anesthetic mechanisms. *Anesthesiology*. 2001;94(5):915-21.
29. Eger EI, Saidman LJ, Brandstater B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. *Anesthesiology*. 1965;26(6):756-63.
30. De Jong RH, Eger EI. MAC expanded: AD50 and AD95 values of common inhalation anesthetics in man. *Anesthesiology*. 1975;42(4):384-9.
31. Stoelting RK, Longnecker DE, Eger EI. Minimum alveolar concentrations in man on awakening from methoxyflurane, halothane, ether and fluroxene anesthesia: MAC awake. *Anesthesiology*. 1970;33(1):5-9.
32. Aantaa R, Takala R, Muittari P. Sevoflurane EC50 and EC95 values for laryngeal mask insertion and tracheal intubation in children. *Br J Anaesth*. 2001;86(2):213-6.

BIBLIOGRAFÍA

33. Roizen MF, Horrigan RW, Frazer BM. Anesthetic doses blocking adrenergic (stress) and cardiovascular responses to incision-MAC BAR. *Anesthesiology*. 1981;54(5):390-8.
34. Hug Jr CC. Does opioid« anesthesia» exist? *Anesthesiology*. 1990;73(1):1-4.
35. Stanski D. Monitoring depth of anesthesia. *Anesthesia*. 1994;4:1127-59.
36. Bailey JM. Context-sensitive half-times and other decrement times of inhaled anesthetics. *Anesth Analg*. 1997;85(3):681-6.
37. Eger EI, Shafer SL. Tutorial: context-sensitive decrement times for inhaled anesthetics. *Anesth Analg*. 2005;101(3):688-96.
38. Behne M, Wilke H-J, Harder S. Clinical pharmacokinetics of sevoflurane. *Clin Pharmacokinet*. 1999;36(1):13-26.
39. Gilsanz F, Celemín R, Blanc G, Orts M. Sevoflurane. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 1996;43(7):243.
40. Preckel B, Bolten J. Pharmacology of modern volatile anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2005;19(3):331-48.
41. Antognini JF, Schwartz K. Exaggerated anesthetic requirements in the preferentially anesthetized brain. *Anesthesiology*. 1993;79(6):1244-9.
42. Ben-David B, Vaida S, Gaitini L. The influence of high spinal anesthesia on sensitivity to midazolam sedation. *Anesth Analg*. 1995;81(3):525-8.
43. Eappen S, Kissin I. Effect of subarachnoid bupivacaine block on anesthetic requirements for thiopental in rats. *Anesthesiology*. 1998;88(4):1036-42.

BIBLIOGRAFÍA

44. Antognini JF, Carstens E. Isoflurane blunts electroencephalographic and thalamic-reticular formation responses to noxious stimulation in goats. *Anesthesiology*. 1999;91(6):1770-9.
45. Antognini JF, Jinks SL, Atherley R, Clayton C, Carstens E. Spinal anaesthesia indirectly depresses cortical activity associated with electrical stimulation of the reticular formation. *Br J Anaesth*. 2003;91(2):233-8.
46. Gentili M, Huu PC, Enel D, Hollande J, Bonnet F. Sedation depends on the level of sensory block induced by spinal anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1998;81(6):970-1.
47. Tverskoy M, Shifrin V, Finger J, Fleyshman G, Kissin I. Effect of epidural bupivacaine block on midazolam hypnotic requirements. *Reg Anesth*. 1996;21(3):209-13.
48. Kurup V, Ramani R, Atanassoff PG. Sedation after spinal anesthesia in elderly patients: a preliminary observational study with the PSA-4000. *Can J Anaesth*. 2004;51(6):562-5.
49. Pollock JE, Neal JM, Liu SS, Burkhead D, Polissar N. Sedation during spinal anesthesia. *Anesthesiology*. 2000;93(3):728-34.
50. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology*. 1998;89(4):980-1002.
51. Caton R. The electric currents of the brain. *Br Med J*. 1875;2:278.
52. Berger H. Uber das elektroenkephalogramm des menchen. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1929;87:520-7.

BIBLIOGRAFÍA

53. Berger H, Gloor P. Hans Berger on the electroencephalogram of man: The fourteen original reports on the human electroencephalogram. Amsterdam: Elsevier Publishing Company; 1969.
54. Gibbs FA, Gibbs EL, Lennox WG. Effect on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity. *Arch Intern Med.* 1937;60:154-66.
55. Rampil IJ, Lockhart SH, Eger EI 2nd, Yasuda N, Weiskopf RB, Cahalan MK. The electroencephalographic effects of desflurane in humans. *Anesthesiology.* 1991;74(3):434-9.
56. Nussmeier NA, Arlund C, Slogoff S. Neuropsychiatric complications after cardiopulmonary bypass: cerebral protection by a barbiturate. *Anesthesiology.* 1986;64(2):165-70.
57. Todd MM, Warner DS. A comfortable hypothesis reevaluated. Cerebral metabolic depression and brain protection during ischemia. *Anesthesiology.* 1992;76(2):161-4.
58. Sebel PS, Lang E, Rampil IJ, White PF, Cork R, Jopling M, et al. A multicenter study of bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesth Analg.* 1997;84(4):891-9.
59. Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 1997;86(4):836-47.
60. John ER, Pritchep LS, Easton P. Normative data banks and neurometrics: Basic concepts, methods and results of norm construction. *Handbook of*

BIBLIOGRAFÍA

- Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Amsterdam: Elsevier; 1987. p. 449-95.
61. Niedermeyer E, Lopes Da Silva F. EEG: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. 989-1003 p.
 62. Kondacs A, Szabó M. Long-term intra-individual variability of the background EEG in normals. Clin Neurophysiol. 1999;110(10):1708-16.
 63. John ER, Ahn H, Prichep L, Trepetin M, Brown D, Kaye H. Developmental equations for the electroencephalogram. Science. 1980;210(4475):1255-8.
 64. Gasser T, Bächer P, Möcks J. Transformations towards the normal distribution of broad band spectral parameters of the EEG. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1982;53(1):119-24.
 65. Smith WD, Dutton RC, Smith NT. Measuring the performance of anesthetic depth indicators. Anesthesiology. 1996;84(1):38-51.
 66. Bruhn J, Röpcke H, Hoefft A. Approximate entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect during desflurane anesthesia. Anesthesiology. 2000;92(3):715-26.
 67. Pritchard WS, Duke DW. Measuring «chaos» in the brain: a tutorial review of EEG dimension estimation. Brain Cogn. 1995;27(3):353-97.
 68. Vanluchene ALG, Vereecke H, Thas O, Mortier EP, Shafer SL, Struys MMRF. Spectral entropy as an electroencephalographic measure of anesthetic drug effect: a

BIBLIOGRAFÍA

- comparison with bispectral index and processed midlatency auditory evoked response. *Anesthesiology*. 2004;101(1):34-42.
69. Hobson JA. Anesthesia: biologic foundations. *Consciousness: lessons for anesthesia from sleep research*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 423-31.
70. Ellerkmann RK, Liermann V-M, Alves TM, Wenningmann I, Kreuer S, Wilhelm W, et al. Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of sevoflurane. *Anesthesiology*. 2004;101(6):1275-82.
71. Kreuer S, Biedler A, Larsen R, Altmann S, Wilhelm W. Narcotrend monitoring allows faster emergence and a reduction of drug consumption in propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology*. 2003;99(1):34-41.
72. National Institute for Health and Care Excellence. Depth of anaesthesia monitors – Bispectral index, E-Entropy and Narcotrend-Compact M. www.nice.org.uk/dg6.
73. Johansen JW, Sebel PS, Sigl JC. Clinical impact of hypnotic-titration guidelines based on EEG bispectral index (BIS) monitoring during routine anesthetic care. *J Clin Anesth*. 2000;12(6):433-43.
74. Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL. Bispectral index (BIS) and burst suppression: revealing a part of the BIS algorithm. *J Clin Monit Comput*. 2000;16(8):593-6.
75. Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit*. 1994;10(6):392-404.

BIBLIOGRAFÍA

76. Struys MMRF, De Smet T, Greenwald S, Absalom AR, Bingé S, Mortier EP. Performance evaluation of two published closed-loop control systems using bispectral index monitoring: a simulation study. *Anesthesiology*. 2004;100(3):640-7.
77. Struys MMRF, Kalmar AF, De Baerdemaeker LEC, Mortier EP, Rolly G, Manigel J, et al. Time course of inhaled anaesthetic drug delivery using a new multifunctional closed-circuit anaesthesia ventilator. In vitro comparison with a classical anaesthesia machine. *Br J Anaesth*. 2005;94(3):306-17.
78. Pincus SM, Gladstone IM, Ehrenkranz RA. A regularity statistic for medical data analysis. *J Clin Monit*. 1991;7(4):335-45.
79. Shaw R. Strange attractors, chaotic behavior, and information flow. *Z Naturforsch Teil A*. 1981;36:80.
80. Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(6):2297-301.
81. Grassberger P, Procaccia I. Estimation of the Kolmogorov entropy from a chaotic signal. *Phys Rev A*. 1983;28(4):2591-3.
82. Ekman A, Stålberg E, Sundman E, Eriksson LI, Brudin L, Sandin R. The effect of neuromuscular block and noxious stimulation on hypnosis monitoring during sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg*. 2007;105(3):688-95.
83. Pincus SM, Keefe DL. Quantification of hormone pulsatility via an approximate entropy algorithm. *Am J Physiol*. 1992;262(5 Pt 1):E741-754.

BIBLIOGRAFÍA

84. Mäkikallio TH, Seppänen T, Niemelä M, Airaksinen KE, Tulppo M, Huikuri HV. Abnormalities in beat to beat complexity of heart rate dynamics in patients with a previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28(4):1005-11.
85. Pørksen N, Grøfte B, Nyholm B, Holst JJ, Pincus SM, Veldhuis JD, et al. Glucagon-like peptide 1 increases mass but not frequency or orderliness of pulsatile insulin secretion. *Diabetes.* 1998;47(1):45-9.
86. Godin PJ, Fleisher LA, Eidsath A, Vandivier RW, Preas HL, Banks SM, et al. Experimental human endotoxemia increases cardiac regularity: results from a prospective, randomized, crossover trial. *Crit Care Med.* 1996;24(7):1117-24.
87. Pincus SM, Goldberger AL. Physiological time-series analysis: what does regularity quantify? *Am J Physiol.* 1994;266(4 Pt 2):H1643-1656.
88. Cooley JW, Tukey JW. An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Math Comput.* 1965;19(90):297-301.
89. Brigham E, Yuen C. The fast Fourier transform. *Syst Man Cybern IEEE Trans On.* 1978;8(2):146-146.
90. Struys M, Versichelen L, Mortier E, Ryckaert D, De Mey JC, De Deyne C, et al. Comparison of spontaneous frontal EMG, EEG power spectrum and bispectral index to monitor propofol drug effect and emergence. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998;42(6):628-36.
91. Schmidt GN, Bischoff P, Standl T, Hellstern A, Teuber O, Schulte Esch J. Comparative evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module and the Bispectral

BIBLIOGRAFÍA

- Index monitor during propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology*. 2004;101(6):1283-90.
92. Detsch O, Schneider G, Kochs E, Hapfelmeier G, Werner C. Increasing isoflurane concentration may cause paradoxical increases in the EEG bispectral index in surgical patients. *Br J Anaesth*. 2000;84(1):33-7.
93. Vakkuri A, Yli-Hankala A, Talja P, Mustola S, Tolvanen-Laakso H, Sampson T, et al. Time-frequency balanced spectral entropy as a measure of anesthetic drug effect in central nervous system during sevoflurane, propofol, and thiopental anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48(2):145-53.
94. Tapia B, Alsina E, Matute E, Blanc G, Roses R, Gilsanz F. Hypnosis evaluation during induction and recovery: entropy analysis versus BIS. *Eur J Anaesthesiol*. 2003;20(30):24.
95. Alsina E, Del Blanco B, Dominguez A, Guerrero JL, Matute E. Ability of the Bispectral Index and Entropy To Measure the Anesthetic Depth during Midazolam and Fentanyl Anesthesia. *Anesthesiology*. 2004;101(3):A-335.
96. Sleigh JW, Donovan J. Comparison of bispectral index, 95% spectral edge frequency and approximate entropy of the EEG, with changes in heart rate variability during induction of general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1999;82(5):666-71.
97. Barr G, Jakobsson JG, Owall A, Anderson RE. Nitrous oxide does not alter bispectral index: study with nitrous oxide as sole agent and as an adjunct to i.v. anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1999;82(6):827-30.

BIBLIOGRAFÍA

98. Anderson RE, Jakobsson JG. Entropy of EEG during anaesthetic induction: a comparative study with propofol or nitrous oxide as sole agent. *Br J Anaesth.* 2004;92(2):167-70.
99. Hans P, Dewandre P-Y, Brichant JF, Bonhomme V. Comparative effects of ketamine on Bispectral Index and spectral entropy of the electroencephalogram under sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2005;94(3):336-40.
100. Jäntti V, Alahuhta S. Spectral entropy--what has it to do with anaesthesia, and the EEG? *Br J Anaesth.* 2004;93(1):150-151.
101. Sheeran P, Hall G. Cytokines in anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1997;78(2):201-19.
102. Burton D, Nicholson G, Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 2004;4(5):144-7.
103. Dutton RC, Smith WD, Bennett HL, Archer S, Smith NT. Craniofacial electromyogram activation response: another indicator of anesthetic depth. *J Clin Monit Comput.* 1998;14(1):5-17.
104. Edmonds Jr HL, Couture LJ, Paloheimo MP, Benjamin Sr M. Objective assessment of opioid action by facial muscle surface electromyography (SEMG). *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1988;12(5):727-38.
105. Paloheimo M. Quantitative surface electromyography (qEMG): applications in anaesthesiology and critical care. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1990;93:1-83.

BIBLIOGRAFÍA

106. Mathews DM, Kumaran KR, Neuman GG. Bispectral index-derived facial electromyography-guided fentanyl titration in the opiate-exposed patient. *Anesth Analg.* 2003;96(4):1062-1064.
107. Shander A, Qin F, Bennett H. Prediction of postoperative analgesic requirements by facial electromyography during simultaneous BIS monitoring. *Eur J Anaesthesiol.* 2001;18:130.
108. Huiku M, Uutela K, Van Gils M, Korhonen I, Kymäläinen M, Meriläinen P, et al. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2007;98(4):447-55.
109. Ahonen J, Jokela R, Uutela K, Huiku M. Surgical stress index reflects surgical stress in gynaecological laparoscopic day-case surgery. *Br J Anaesth.* 2007;98(4):456-61.
110. Wennervirta J, Hynynen M, Koivusalo A, Uutela K, Huiku M, Vakkuri A. Surgical stress index as a measure of nociception/antinociception balance during general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52(8):1038-45.
111. Kallio H, Lindberg L, Majander A, Uutela K, Niskanen M, Paloheimo M. Measurement of surgical stress in anaesthetized children. *Br J Anaesth.* 2008;101(3):383-9.
112. Gruenewald M, Meybohm P, Ilies C, Höcker J, Hanss R, Scholz J, et al. Influence of different remifentanyl concentrations on the performance of the surgical stress index to detect a standardized painful stimulus during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2009;103(4):586-93.

BIBLIOGRAFÍA

113. Struys M, Vanpeteghem C, Huiku M, Uutela K, Blyaert N, Mortier E. Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol–remifentanil infusion. *Br J Anaesth.* 2007;99(3):359-67.
114. Xinzhong C, Carsten T, Matthias G, Christoph I, Jan H, Robert H, et al. Correlation of Surgical Pleth Index with Stress Hormones during Propofol-Remifentanil Anaesthesia. *Sci World J.* 2012;2012:879158.
115. Ilies C, Gruenewald M, Ludwigs J, Thee C, Höcker J, Hanss R, et al. Evaluation of the surgical stress index during spinal and general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2010;105(4):533-7.
116. Luginbühl M, Yppärilä-Wolters H, Rüfenacht M, Petersen-Felix S, Korhonen I. Heart rate variability does not discriminate between different levels of haemodynamic responsiveness during surgical anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2007;98(6):728-36.
117. Logier R, Jeanne M, Tavernier B. Pain/analgesia evaluation using heart rate variability analysis. *IEEE;* 2006. p. 4303-6.
118. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, Tavernier B. Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. *IEEE;* 2009. p. 1840-3.
119. Jeanne M, Clément C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *J Clin Monit Comput.* 2012;26(4):289-94.

BIBLIOGRAFÍA

120. Gruenewald M, Ilies C, Herz J, Schoenherr T, Fudickar A, Höcker J, et al. Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol–remifentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2013;110(6):1024-30.
121. Viertiö-Oja H, Maja V, Särkelä M, Talja P, Tenkanen N, Tolvanen-Laakso H, et al. Description of the EntropyTM algorithm as applied in the Datex-Ohmeda S/5TM Entropy Module. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(2):154-61.
122. Wang J, Li D, Li X, Liu F-Y, Xing G-G, Cai J, et al. Phase–amplitude coupling between theta and gamma oscillations during nociception in rat electroencephalography. *Neurosci Lett.* 2011;499(2):84-7.
123. Babiloni C, Babiloni F, Carducci F, Cincotti F, Rosciarelli F, Arendt-Nielsen L, et al. Human brain oscillatory activity phase-locked to painful electrical stimulations: A multi-channel EEG study. *Hum Brain Mapp.* 2002;15(2):112-23.
124. Breshears JD, Roland JL, Sharma M, Gaona CM, Freudenburg ZV, Tempelhoff R, et al. Stable and dynamic cortical electrophysiology of induction and emergence with propofol anesthesia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(49):21170-5.
125. Gaillard R, Dehaene S, Adam C, Clémenceau S, Hasboun D, Baulac M, et al. Converging intracranial markers of conscious access. *PLoS Biol.* 2009;7(3):e61.
126. Liu X, Lauer KK, Ward BD, Li S-J, Hudetz AG. Differential effects of deep sedation with propofol on the specific and nonspecific thalamocortical systems: a functional magnetic resonance imaging study. *Anesthesiology.* 2013;118(1):59-69.

BIBLIOGRAFÍA

127. Antognini JF, Carstens E, Sudo M, Sudo S. Isoflurane depresses electroencephalographic and medial thalamic responses to noxious stimulation via an indirect spinal action. *Anesth Analg.* 2000;91(5):1282-8.
128. Ben-David B, Vaida S, Gaitini L. The influence of high spinal anesthesia on sensitivity to midazolam sedation. *Anesth Analg.* 1995;81(3):525-8.
129. Kurup V, Ramani R, Atanassoff PG. Sedation after spinal anesthesia in elderly patients: a preliminary observational study with the PSA-4000. *Can J Anaesth.* 2004;51(6):562-5.
130. Hodgson PS, Liu SS, Gras TW. Does Epidural Anesthesia Have General Anesthetic Effects?: A Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Anesthesiology.* 1999;91(6):1687.
131. Hayashida M, Chinzei M, Komatsu K, Yamamoto H, Tamai H, Orii R, et al. Detection of cerebral hypoperfusion with bispectral index during paediatric cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2003;90(5):694-8.
132. Stockard Jj, Bickford Rg, Myers Rr, Aung Mh, Dilley Rb, Schauble Jf. Hypotension-induced changes in cerebral function during cardiac surgery. *Stroke.* 1974;5(6):730-46.
133. Takizawa D, Takizawa E, Miyoshi S, Kawahara F, Ito N, Ishizeki J, et al. The effect of ephedrine and phenylephrine on BIS values during propofol anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23(8):654-7.

BIBLIOGRAFÍA

134. Ishiyama T, Oguchi T, Iijima T, Matsukawa T, Kashimoto S, Kumazawa T. Ephedrine, but not phenylephrine, increases bispectral index values during combined general and epidural anesthesia. *Anesth Analg*. 2003;97(3):780-4.
135. Smith WD, Dutton RC, Smith NT. Measuring the performance of anesthetic depth indicators. *Anesthesiology*. 1996;84(1):38-51.
136. Takamatsu I, Ozaki M, Kazama T. Entropy indices vs the bispectral indexTM for estimating nociception during sevoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2006;96(5):620-6.
137. Wheeler P, Hoffman WE, Baughman VL, Koenig H. Response entropy increases during painful stimulation. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2005;17(2):86-90.
138. Röpcke H, Rehberg B, Koenen-Bergmann M, Bouillon T, Bruhn J, Hoeft A. Surgical stimulation shifts EEG concentration-response relationship of desflurane. *Anesthesiology*. 2001;94(3):390-9.
139. Kennedy RR. The effect of using different values for the effect-site equilibrium half-time on the prediction of effect-site sevoflurane concentration: a simulation study. *Anesth Analg*. 2005;101(4):1023-8.
140. Segawa H, Mori K, Murakawa M, Kasai K, Shirakami G, Adachi T, et al. Isoflurane and sevoflurane augment norepinephrine responses to surgical noxious stimulation in humans. *Anesthesiology*. 1998;89(6):1407-13.
141. Bromm B, Lorenz J. Neurophysiological evaluation of pain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;107(4):227-53.

BIBLIOGRAFÍA

142. Chen AC, Dworkin SF, Haug J, Gehrig J. Topographic brain measures of human pain and pain responsivity. *Pain*. 1989;37(2):129-41.
143. Chen AC. Human brain measures of clinical pain: a review I. Topographic mappings. *Pain*. 1993;54(2):115-32.
144. Chen AC, Rappelsberger P. Brain and human pain: topographic EEG amplitude and coherence mapping. *Brain Topogr*. 1994;7(2):129-40.
145. Chen AC, Arendt-Nielsen L, Plaghki L. Laser-evoked potentials in human pain: I. Use and possible misuse. *Pain Forum*. 1999;7(4): 174-84.
146. Chen AC, Arendt-Nielsen L, Plaghki L. Laser-evoked potentials in human pain: II. Cerebral generators. *Pain Forum*. 1999;7(4): 201-11.
147. Chen AC, Rappelsberger P, Filz O. Topology of EEG coherence changes may reflect differential neural network activation in cold and pain perception. *Brain Topogr*. 1998;11(2):125-32.
148. Chen AC, Dworkin SF, Haug J, Gehrig J. Topographic brain measures of human pain and pain responsivity. *Pain*. 1989;37(2):129-41.
149. Chen X, Thee C, Gruenewald M, Wnent J, Illies C, Hoecker J, et al. Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice during routine general anesthesia: a pilot study. *Anesthesiology*. 2010;112(5):1175-83.
150. Guignard B. Monitoring analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006 ;20(1):161-80.

BIBLIOGRAFÍA

151. Prkachin KM. The consistency of facial expressions of pain: a comparison across modalities. *Pain*. 1992;51(3):297-306.
152. Mathews DM, Kumaran KR, Neuman GG. Bispectral index-derived facial electromyography-guided fentanyl titration in the opiate-exposed patient. *Anesth Analg*. 2003;96(4):1062-1064.
153. Bruhn J, Bouillon TW, Shafer SL. Electromyographic activity falsely elevates the bispectral index. *Anesthesiology*. 2000;92(5):1485.
154. Aho A, Kamata K, Yli-Hankala A, Lyytikäinen L, Kulkas A, Jäntti V. Elevated BIS and Entropy values after sugammadex or neostigmine: an electroencephalographic or electromyographic phenomenon? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012;56(4):465-73.
155. Aho A, Yli-Hankala A, Lyytikäinen L-P, Jäntti V. Facial muscle activity, Response Entropy, and State Entropy indices during noxious stimuli in propofol–nitrous oxide or propofol–nitrous oxide–remifentanyl anaesthesia without neuromuscular block. *Br J Anaesth*. 2009;102(2):227-33.
156. Aho A, Lyytikäinen L-P, Yli-Hankala A, Kamata K, Jäntti V. Explaining Entropy responses after a noxious stimulus, with or without neuromuscular blocking agents, by means of the raw electroencephalographic and electromyographic characteristics. *Br J Anaesth*. 2011;106(1):69-76.
157. Hans P, Giwer J, Brichant J-F, Dewandre P-Y, Bonhomme V. Effect of an intubation dose of rocuronium on Spectral Entropy and Bispectral Index™ responses to laryngoscopy during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2006;97(6):842-7.

BIBLIOGRAFÍA

158. Paloheimo MP, Wilson RC, Lucas LF, Triantafillou AN. Comparison of neuromuscular blockade in upper facial and hypothenar muscles. *J Clin Monit.* 1988;4(4):256-60.
159. Kawaguchi M, Takamatsu I, Masui K, Kazama T. Effect of landiolol on bispectral index and spectral entropy responses to tracheal intubation during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2008;101(2):273-8.
160. Guignard B, Menigaux C, Dupont X, Fletcher D, Chauvin M. The effect of remifentanyl on the bispectral index change and hemodynamic responses after orotracheal intubation. *Anesth Analg.* 2000;90(1):161-161.
161. Menigaux C, Guignard B, Adam F, Sessler D, Joly V, Chauvin M. Esmolol prevents movement and attenuates the BIS response to orotracheal intubation. *Br J Anaesth.* 2002;89(6):857-62.
162. Sugiura S, Seki S, Hidaka K, Masuoka M, Tsuchida H. The hemodynamic effects of landiolol, an ultra-short-acting β_1 -selective blocker, on endotracheal intubation in patients with and without hypertension. *Anesth Analg.* 2007;104(1):124-9.
163. Hagihira S, Takashina M, Mori T, Ueyama H, Mashimo T. Electroencephalographic bicoherence is sensitive to noxious stimuli during isoflurane or sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology.* 2004;100(4):818-25.
164. Morimoto Y, Matsumoto A, Koizumi Y, Gohara T, Sakabe T, Hagihira S. Changes in the bispectral index during intraabdominal irrigation in patients anesthetized with nitrous oxide and sevoflurane. *Anesth Analg.* 2005;100(5):1370-4.

BIBLIOGRAFÍA

165. Greif R, Greenwald S, Schweitzer E, Laciny S, Rajek A, Caldwell JE, et al. Muscle relaxation does not alter hypnotic level during propofol anesthesia. *Anesth Analg.* 2002;94(3):604-8.
166. Pathak D, Sokoll M, Barcellos W, Kumar V. A comparison of the response of hand and facial muscles to non-depolarising relaxants. *Anaesthesia.* 1988;43(9):747-8.
167. Riker RR, Fraser GL, Simmons LE, Wilkins ML. Validating the Sedation-Agitation Scale with the Bispectral Index and Visual Analog Scale in adult ICU patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med.* 2001;27(5):853-8.
168. Ihara A, Hirata M, Yanagihara K, Ninomiya H, Imai K, Ishii R, et al. Neuromagnetic gamma-band activity in the primary and secondary somatosensory areas. *Neuroreport.* 2003;14(2):273-7.
169. Pollard BJ. Interactions involving relaxants. *Baillière's Clin Anaesthesiol.* 1998;12(2):283-300.
170. Muir A, Anderson K, Pow E. Interaction between rocuronium bromide and some drugs used during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 1994;9:93-8.
171. Vanlinthout L, Booij L, Van Egmond J, Robertson E. Effect of isoflurane and sevoflurane on the magnitude and time course of neuromuscular block produced by vecuronium, pancuronium and atracurium. *Br J Anaesth.* 1996;76(3):389-95.
172. Taivainen T, Meretoja O. The neuromuscular blocking effects of vecuronium during sevoflurane, halothane and balanced anaesthesia in children. *Anaesthesia.* 1995;50(12):1046-9.

BIBLIOGRAFÍA

173. Agoston S. Interactions of volatile anaesthetics with rocuronium bromide in perspective. *Eur J Anaesthesiol.* 1993;9:107-11.
174. Servin FS, Lavaut E, Kleef U, Desmonts JM. Repeated doses of rocuronium bromide administered to cirrhotic and control patients receiving isoflurane: A clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology.* 1996;84(5):1092-100.
175. Yamaguchi S, Egawa H, Okuda K, Mishio M, Okuda Y, Kitajima T. High concentration sevoflurane induction of anesthesia accelerates onset of vecuronium neuromuscular blockade. *Can J Anaesth.* 2001;48(1):34-7.
176. Mostafa S, Atherton A. Sevoflurane for difficult tracheal intubation. *Br J Anaesth.* 1997;79(3):392-3.
177. Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson L, Gramstad L, Jensen E, Jensen F, et al. Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996;40(1):59-74.
178. Muzi M, Robinson B, Ebert T, O'brien T. Induction of anesthesia and tracheal intubation with sevoflurane in adults. *Anesthesiology.* 1996;85(3):536-43.
179. Renna M, Wigmore T, Mofeez A, Gillbe C. Biasing effect of the electromyogram on BIS: a controlled study during high-dose fentanyl induction. *J Clin Monit Comput.* 2002;17(6):377-81.
180. Mathews DM, Clark L, Johansen J, Matute E, Seshagiri CV. Increases in electroencephalogram and electromyogram variability are associated with an increased incidence of intraoperative somatic response. *Anesth Analg.* 2012;114(4):759-70.

BIBLIOGRAFÍA

181. Ellerkmann RK, Grass A, Hoeft A, Soehle M. The Response of the Composite Variability Index to a Standardized Noxious Stimulus During Propofol-Remifentanyl Anesthesia. *Anesth Analg*. 2013;116(3):580-8.
182. Dahaba AA. Different conditions that could result in the bispectral index indicating an incorrect hypnotic state. *Anesth Analg*. 2005;101(3):765-73.

ANEXOS

	10 MIN	20 MIN	30 MIN	40 MIN	50 MIN	60 MIN
BIS						
ES						
ER						
TAM						
FC						
BROMAGE						
OAAS						

ASA

EDAD

PESO

TALLA

SEXO

TIPO DE CIRUGIA

DURACION CIRUGIA

NIVEL SENSITIVO ALCANZADO POR BLOQUEO

COMPLICACIONES

**TABLA RECOGIDA DE DATOS DE LA MONITORIZACION DE LA SEDACION
NEUROAXIAL A TRAVES DE LOS MONITORES DE HIPNOSIS**

SEVOFLURANO 3% PRETETANOS	SEVOFLURANO 3% POSTETANOS	SEVOFLURANO 4% PRETETANOS	SEVOFLURANO 4% POSTETANOS
BIS			
ES			
ER			
TAM			
FC			
MUEVE			
(S/N)			

ASA

EDAD

PESO

TALLA

SEXO

TIPO DE CIRUGIA

COMPLICACIONES

TABLA DE RECOGIDA DE DATOS DEL CAMBIO DE LA ENTROPIA DE RESPUESTA
DESPUES DEL ESTIMULO NOCICEPTIVO.



Servicio Andaluz de Salud

CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga

Dra. Dña. Gloria Luque Fernández
Secretaria del CEI Provincial de Málaga

CERTIFICA

Que el CEI Provincial de Málaga en su reunión del día: 26/02/2014 ha evaluado la propuesta de D/Dña.: José Luis Guerrero Orriach referido al Proyecto de Investigación: "*Ondas de alta frecuencia electroencefalográficas y electromiográficas, y repercusión en los monitores de hipnosis, durante el acto anestésico. Implicaciones clínicas*"

Este Comité lo considera ética y metodológicamente correcto.

Los datos de los pacientes deberán estar debidamente disociados.

La composición del CEI en esta sesión es la siguiente:

Dra. Marta Camacho Caro (UGC Ginecología)
Dña. Josefa Castro Barea (Gestión del Conocimiento)
Dr. Antonio E. Guzmán Guzmán (UGC Farmacia Hospitalaria)
Dr. José Leiva Fernández (Médico Familia)
Dra. Aránzazu Linares Alarcón (UGC Farmacia Hospitalaria)
Dra. Gloria Luque Fernández (Investigación)
Dr. Fermín Mayoral Cleries (UGC Salud Mental)
Dr. Francisco J. Mérida de la Torre (Laboratorio)
Dra. Eva Mingot Castellanos (UGC Hematología)
D. Antonio J. Núñez Montenegro (Subdirección Enfermería)
Dra. Blanca O'Donnell Cortés (UGC Med. Preventiva)
Dra. M^a Victoria de la Torre Prados (UGC UMI)
Dra. M^a José Torres Jaén (UGC Alergia)
D. José Vallejo Triano (Biblioteca)
Dr. Pedro Valdivielso Felices (UGC Med. Interna)
D. Ramón Porras Sánchez (RRHH-Abogado)
Dra. Cristobalina Mayorga Mayorga (Laboratorio)
Dr. Faustino R. Monis Delgado (Médico de Familia)

No existiendo ningún tipo de conflicto ético, es por lo que el CEI acepta que dicho Proyecto de Investigación sea realizado.

Lo que firmo en Málaga, a 27 de Febrero de 2014.



Fdo.: Dra. Gloria Luque Fernández
Secretaria del CEI

RESUMEN

En los procedimientos anestésicos el control de la hipnosis, y de la nocicepción, son una parte fundamental.

La monitorización de la electroencefalografía cuantitativa intraoperatoria a través de los monitores de hipnosis (índice biespectral o BIS, entropía de respuesta y entropía de estado) ha mostrado su utilidad en la disminución de la incidencia de despertar intraoperatorio; por lo que es recomendada como parte de la monitorización intraoperatoria habitual en quirófano, en cirugías y pacientes de alto riesgo, para despertar intraoperatorio.

Las ondas de alta frecuencia electroencefalográficas y electromiográficas reflejan el cambio entre los estados de despertar y de hipnosis o sedación. Determinados estímulos intraoperatorios (nociceptivos) y situaciones de sedación inducidas por técnicas anestésicas neuroaxiales modifican estas ondas.

Distintos trabajos han valorado la disminución en el nivel de consciencia tras la realización de una anestesia espinal, lo que se traduce en una menor necesidad del uso de fármacos sedantes durante el procedimiento quirúrgico por un efecto sobre la transmisión nociceptiva desde las aferencias espinales hasta la zona tálamo-cortical. Este efecto se traduce en una disminución de la actividad de ondas de alta frecuencia. A nivel clínico estos cambios disminuyen las necesidades de fármacos hipnóticos y/o sedantes que se administran como complemento necesario a las técnicas regionales, para la confortabilidad del paciente.

La posibilidad de monitorizar nocicepción intraoperatoria es uno de los retos actuales en los procedimientos anestésicos. Numerosos dispositivos, a través de distintos métodos, han sido evaluados con la intención de poder evaluar la nocicepción intraoperatoria. Durante el estímulo nociceptivo se produce una elevación en el rango de frecuencias electroencefalográficas acompañado de un aumento en la actividad del electromiograma frontal. La posibilidad de poder ajustar el tratamiento analgésico

intraoperatorio a las necesidades de los pacientes disminuiría las complicaciones postoperatorias asociadas al mal control intraoperatorio.

Desarrollamos dos trabajos para evaluar la capacidad de los monitores de hipnosis de uso habitual, BIS y entropía, para detectar los cambios producidos en las ondas de alta frecuencia del electroencefalograma y electromiograma.

En el primero de ellos comprobamos como la realización de una anestesia neuroaxial en pacientes mayores de 60 años producía una disminución en los valores de los monitores de hipnosis, lo que se traduce en un estado de sedación inducida. La entropía de respuesta y el BIS fueron los parámetros que mejor se relacionaron con el nivel de sedación del paciente, a diferencia de la entropía de estado. La causa principal que explica nuestros hallazgos es que la entropía de respuesta y el BIS recogen el rango de frecuencias por encima de 32 Hz. a diferencia de la entropía de estado. Su disminución explica los efectos clínicos observados.

En el segundo de nuestros trabajos aplicamos un estímulo tetánico a pacientes en los que se les realizó una inducción inhalatoria a dos concentraciones de sevoflurano distintas (3% vol. y 4% vol.). Evaluamos si los monitores de hipnosis, BIS y entropía eran capaces de registrar el estímulo nociceptivo. La entropía de respuesta fue el único parámetro que alcanzó variaciones significativas entre los valores pre y post tétanos. La diferencia entre la entropía de respuesta y de estado, antes y después del estímulo tetánico, también mostró variaciones significativas al ampliarse la diferencia entre ellas tras el tétanos.

El estímulo nociceptivo produce una reacción de despertar, que se define por una un aumento de la actividad electroencefalográfica y electromiográfica.

En conclusión nuestros trabajos confirman la posibilidad de que la entropía de respuesta sea un monitor útil a la hora de recoger variaciones en las ondas de alta frecuencia del electroencefalograma y del electromiograma.

La posibilidad de monitorizar la sedación inducida por los bloqueos neuroaxiales y la detección de la nocicepción intraoperatoria revelan la importancia clínica de la detección de este rango de ondas cerebrales y musculares frontales en la práctica clínica diaria.